

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

132

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel GAULTIER

Interne des Hôpitaux de Paris.

Né le 1^{er} octobre 1909, à Paris.

LA CRÉATINURIE
Exploration Fonctionnelle
de la Fibre Striée

Travail du Laboratoire de Pathologie Expérimentale et Comparée
à la Faculté de Médecine de Paris
et du Service du Professeur Noël FIESSINGER

Président : M. Noël FIESSINGER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

No.

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel GAULTIER

Interne des Hôpitaux de Paris.

Né le 1^{er} octobre 1909, à Paris.

LA CRÉATINURIE
Exploration Fonctionnelle
de la Fibre Striée

Travail du Laboratoire de Pathologie Expérimentale et Comparée
à la Faculté de Médecine de Paris
et du Service du Professeur Noël FIESSINGER

Président : M. Noël FIESSINGER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	OLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N...
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	GRÉGOIRE.
Clinique urologique	LENORMANT.
	TERRIEN.
Clinique d'accouchements	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVY-SOLAL.
Clinique thérapeutique médicale	MOCQUOT.
Clinique oto-rhino-laryngologique	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	RATHERY.
Clinique propédeutique	LEMAITRE.
Clinique de la Tuberculose	Pierre DUVAL.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	Maurice VILLARET.
Clinique cardiologie	BEZANÇON.
Clinique d'Assistance médico-sociale	MATHIEU.
	LAUBRY.
	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIÉTY Pathologie médicale.	FÉY Urologie.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANÇON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BOULIN Pathologie médicale.	
BULLIARD Histologie.	GAYET Physiologie.
CATHALA Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAGUENAU.... Pathologie médicale.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
JOANNON Hygiène.
LACOMME Obstétrique.
LANTUEJOL.. Obstétrique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
LELONG Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ... Pathologie médicale.
MOREAU Pathologie médicale.

MM.
MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RENARD Ophtalmologie.
RICHET Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.
SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.
LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
LEROUX Anatomie pathologique.
PHILIBERT ... Bactériologie.
VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
PASTEUR-VAL-
LERY-RADOT.
SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
BASSET.
BROcq.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
SCHWARTZ.
VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.

ECALLE.
METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE PROFESSEUR LANCEREAUX

A MON PÈRE

LE DOCTEUR RENÉ GAULTIER

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris.

Mon premier Maître.

A TOUS LES MIENS

ET

A MES AMIS

A MES MAÎTRES

En témoignage de reconnaissance et d'affection.

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER

Professeur de Pathologie Expérimentale à la Faculté de Médecine
de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

Médecin de l'Hôpital Necker.

*Qui fut l'instigateur de cette thèse, et m'a
fait l'honneur d'en être le président.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANTONIN CLERC

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine
de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

Médecin de La Pitié.

*En signe de gratitude pour l'enseignement
qu'il m'a donné et la bienveillance
dont il a toujours fait preuve à mon égard.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Professeur d'Histoire de la Médecine
à la Faculté de Médecine de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

Médecin de La Pitié.

*Dont l'érudition infaillible et souriante
m'a fait trouver la science aimable.*

MONSIEUR LE DOCTEUR ALAJOUANINE

Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine.

Médecin de l'Hospice de Bicêtre.

Qui non seulement m'initia à la neurologie mais encore me la fit aimer.

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE DUVOIR

Professeur Agrégé de Médecine Légale.

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Chez qui j'ai travaillé avec joie dans la confiance et l'amitié.

MONSIEUR LE DOCTEUR JACOB

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

*Qui sut joindre à son enseignement une
paternelle amitié.*

MONSIEUR LE DOCTEUR LAYANI

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

*Qui sut animer et rendre vivants les su-
jets les plus austères.*

MONSIEUR LE DOCTEUR POLLET

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

*Dont nous avons vivement admiré l'am-
pleur de l'érudition et dont nous n'oublie-
rons pas les marques de bienveillance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT (1928)

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN (1928)

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE (1928)

Externat :

M. LE DOCTEUR G. LABEY (1929)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALAJOUANINE (1930)

M. LE PROFESSEUR N. FIESSINGER (1931)

Internat :

M. LE DOCTEUR JACOB (1932)

M. LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE (1934)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALAJOUANINE (1935)

M. LE PROFESSEUR CLERC (1936)

M. LE PROFESSEUR N. FIESSINGER (1936)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUVOIR (1937)

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS CHABROL et HAGUENEAU.

MM. LES CHIRURGIENS DES HÔPITAUX L. BAZY et RICHARD

A MM. LES MÉDECINS DES HÔPITAUX BOLTANSKI, ESCALIER, LENEGRE, RACHET

En hommage de ma profonde reconnaissance.

A MES MAÎTRES DE CONFÉRENCE

MONSIEUR LE DOCTEUR SYLVAIN BLONDIN

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Louis.

MONSIEUR LE DOCTEUR GOUYEN

Médecin Assistant de l'Hôpital Saint-Louis.

Qui surent rendre agréable la préparation de l'internat. En témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueuse amitié.

A MM. LES DOCTEURS ALBEAUX-FERNET, DESOILLE, OLIVIER, SCHWOB, SEE, STERNE, THUREL, WALTER et ZADOC-KAHN

A MM. LES CHEFS DE LABORATOIRE M. HERBAIN et Th. HORNET

En témoignage de ma sincère amitié.

INTRODUCTION

L'électrologie, si riche en renseignements pronostics et diagnostics dans les affections du système musculaire squelettique, n'est d'aucune utilité dans l'exploration fonctionnelle du myocarde. L'électrocardiologie nous renseigne sur l'excitabilité et non sur le pouvoir contractile de la fibre myocardique.

Les diverses méthodes chimiques préconisées dans l'exploration fonctionnelle du cœur, en particulier l'étude de l'hyperlactacidémie à l'effort, examinent le couple hépato-musculaire.

Il était intéressant de rechercher si l'étude du métabolisme créatinique, plus strictement lié au fonctionnement musculaire, pouvait présenter un intérêt clinique.

Le sujet normal n'élimine que de la créatinine. La créatinurie est pathologique.

Nous avons donc recherché la créatinurie chez les cardiaques et pour préciser sa signification pathologique, nous l'avons également recherchée chez de nombreux sujets en particulier chez des sujets atteints d'affections musculaires ou hépatiques.

Nous avons d'autre part dans l'hypothèse d'une relation entre métabolisme créatinique et glycogène

musculaire, cherché à préciser l'action de l'insuline sur les corps créatiniques urinaires.

Nous avons pu ainsi démontrer qu'il existait un lien étroit entre le métabolisme créatinique et le mode d'utilisation des hydrates de carbone. Cependant l'étude de la créatinurie ne peut constituer une méthode chimique spécifique de l'exploration fonctionnelle de la fibre myocardique, comme il était aisé de le prévoir, étant donné le retentissement général sur l'organisme de l'insuffisance cardiaque en particulier la participation du foie et des reins qui interviennent également dans la transformation de créatine en créatinine.

Ce travail nous a été inspiré par M. le Professeur Noël FIESSINGER. Dès notre stage d'externat dans son service de la Charité en 1930, nous avons été vivement intéressé par ses efforts pour établir le départ entre le rôle respectif du foie et des tissus dans le métabolisme des hydrates de carbone, travaux dont est sortie entre autres l'épreuve de la galactosurie provoquée universellement appréciée.

Nous avons accepté avec d'autant plus d'empressement ce sujet d'étude que nous étions orienté vers les problèmes neuro-musculaires par les deux années pendant lesquelles nous avons eu l'honneur de recevoir l'enseignement, si riche en portées pratiques et en vues générales fécondes, de M. le Professeur agrégé ALAJOUANINE. Que ce Maître profondément admiré veuille bien agréer ici nos remerciements

pour les observations de myopathiques qu'il nous a si obligeamment communiquées.

M. le Professeur CLERC, en nous initiant aux dernières conquêtes de la cardiologie, nous en montrait les limites et nous incitait à étudier la fibre cardiaque pathologique dans le mécanisme intime de sa nutrition troublée.

C'est un plaisir pour nous que de le remercier ici de sa bienveillance à notre égard, ainsi que M. le Professeur agrégé DUVOIR, qui nous a fait profiter, dans son magnifique service de Saint-Louis et dans son Laboratoire de médecine légale, de sa vaste érudition médicale et de la générosité de ses conceptions sociales.

Que notre Maître, M. le Professeur Noël FIESSINGER reçoive ici le trop faible témoignage de notre immense gratitude. Notre tâche fut grandement facilitée par la parfaite organisation de son service de Necker. L'admirable dévouement de ses surveillantes Mesdames PAUMET et VEILLEROT. Dans son laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée à la Faculté de Médecine, notre ami M. HERBAIN nous a prodigué avec une inlassable patience les conseils techniques. Tant dans son service le matin, que dans son laboratoire l'après-midi, notre Maître nous a sans cesse encouragés de ses conseils, de ses idées, de son exemple.

PREMIERE PARTIE

CORPS CRÉATINIQUES

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La créatine fut isolée en 1832 par CHEVREUL de l'extrait de viande.

En 1847, LIEBIG obtint l'anhydride de la créatine, qu'il appella créatinine et identifia avec les produits isolés en 1844 par HEINTZ et par PETTENKOFER de l'urine humaine.

Les formules chimiques développées de ces deux corps furent définitivement établies par ERLÉNMEYER en 1868.

La technique de dosage fut mise au point par FOLLIN en 1904.

Le métabolisme des corps créatiniques n'est pas complètement élucidé, malgré l'importance et le nombre des travaux s'y rattachant. Les diverses

hypothèses, émises sur ce sujet, sont résumées dans les excellentes études d'ensemble de HUNTER en 1928. ROSE en 1933 et KAYSER en 1934.

Les autres travaux précisent quelques points particuliers : en France, TERROINE et ses élèves font une étude systématique de l'élimination des divers corps azotés urinaires en fonction du régime alimentaire. Les thèses de DEFFINS, Mlle WAHL et KAYSER ont pour objet de déterminer en pathologie l'influence sur l'élimination urinaire des corps créatiniques de certains facteurs comme l'insuffisance hépatique, la fatigue musculaire, l'hyperthermie.

La créatininémie fait l'objet des thèses de BOUKOVA, TURRIES, DEROT, qui démontrent la valeur de la rétention créatininémique en pathologie rénale.

D'autre part FISKE et SUBBAROW et les EGGLETON en 1927 reconnaissent qu'une partie de la créatine musculaire est combinée à l'acide phosphorique; le rôle de ce corps ou phosphagène dans la contraction musculaire est étudié par de nombreux auteurs, en particulier en France, par CAHN et HOUGET. En outre un grand nombre de travaux insistent sur l'importance de la créatinurie dans certaines affections musculaires améliorées par le glyocolle et relient les troubles musculaires à une mauvaise utilisation de la créatine par le muscle.

On pressent ainsi l'importance du muscle dans le métabolisme des corps créatiniques. Mais aucun travail d'ensemble n'est consacré à cette question.

CHAPITRE II

PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES

PROPRIETES PHYSIQUES.

La créatinine et la créatine sont des produits blancs, cristallisables, solubles dans l'eau et dans l'alcool, insolubles dans l'éther.

La créatine, soluble dans l'eau bouillante, est peu soluble dans l'alcool. Cette différence de solubilité de la créatine et de la créatinine a été utilisée pour la séparation des deux corps.

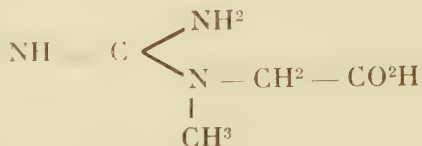
La créatinine est adsorbable par le kaolin et le silicate d'alumine hydraté ou réactif de Llyod. Elle forme un précipité avec les sels de rubidium. Ces propriétés ont été utilisées pour l'identification, non encore établie, de la créatinine du sang.

FORMULE DE CONSTITUTION ET SYNTHESE.

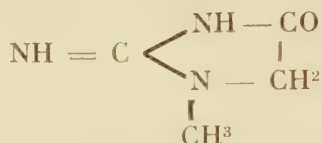
Les formules développées de la créatine et de son anhydride, la créatinine, mettent en évidence quelques points intéressants pour la compréhension du métabolisme créatinique.

Créatine	$C^4H^9N^3O^2$
Créatinine	$C^4H^7N^3O$

Créatine :



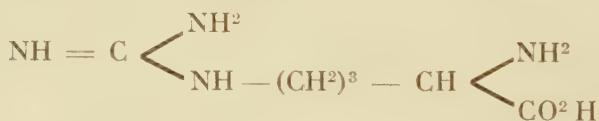
Créatinine :



On retrouve dans ces deux formules, le radical de la *Guanidine* qui a la formule suivante :



qui entre dans la constitution des bases guanidiques : l'*Arginine* est l'homologue chez les invertébrés de la créatine. Sa formule est :



La synthèse de la créatine à partir de la guanidine a été réalisée par ABDERHALDEN et SICKEL, en 1928, par action de l'ester éthylique de la sarcosine sur la guanidine.

Arginine et créatine sont des *acides aminés*, du groupe guanidique. La créatine présente le noyau du *glycocolle* :



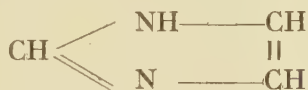
L'hydrolyse de la créatine aboutit à la production d'urée et de sarcosine ou méthylglycocolle.

La synthèse de la créatine à partir du glycocolle a été effectuée dès 1868 par VOLHARD par un chauffage prolongé de la sarcosine en présence d'une solution alcoolique de cyanamide, selon l'équation :



Plus récemment, SASAKI a pu réaliser la synthèse de la créatinine par combinaison du glycocolle de l'urée et du glycérol. Dans ces conditions, on obtient la glycocyamidine dont dérive par méthylation la créatinine.

La *créatinine* présente le noyau *imidazol* :



Elle se trouve ainsi apparentée à de nombreux corps, en particulier l'histidine, les bases puriques, l'acide urique.

PROPRIETES CHIMIQUES

A) PARENTÉ DE LA CRÉATINE ET DE LA CRÉATININE, TRANSFORMATION RÉCIPROQUE.

La créatine et la créatinine réalisent une réaction d'équilibre qui peut s'exprimer ainsi :



Cet équilibre dépend du pH et de la température.

C'est ainsi que le rapport $\frac{\text{créatinine}}{\text{créatine}}$ présente les

valeurs suivantes pour les pH différents :

0,67	à pH 13
1	à pH 6
13	à pH 2
36,7	à pH 1

In vitro, la créatinine se transforme en créatine en milieu alcalin ou neutre, par ébullition et même à froid. Le phénomène inverse se produit en milieu acide. L'ébullition à 115°, pendant 5 minutes en milieu acide, assure la transformation presque complète de la créatine en créatinine, réaction utilisée pour le dosage de la créatine.

Dans les milieux biologiques, l'urine, le suc gastrique, les transformations sont peu importantes. Cependant la créatinine urinaire peut subir une transformation partielle et lente en créatine.

In vivo, la seule transformation observée est celle de créatine en créatinine; à l'étuve à 37°, la créatine des extraits d'organes se transforme en créatinine, avec des conditions satisfaisantes de pH (SATO).

B) RÉACTIONS COLORANTES D'IDENTITÉ.

La créatinine produit avec l'acide picrique en milieu alcalin une coloration rouge orangée : c'est la

réaction de JAFFÉ, utilisée, bien que non spécifique, pour le dosage de la créatinine.

La créatine présente une réaction spécifique signalée par WALPOLE; elle produit en milieu alcalin, une coloration rose avec le diacétyl¹ en solution à 1 %. Cette réaction simplifie notablement le dosage de la créatine. Nous l'avons vérifié avec des solutions étalons de créatine. Elle ne donne des colorations appréciables qu'avec des concentrations rarement observées en clinique.

AUTRES PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

Propriétés réductrices.

Les corps créatiniques sont facilement oxydés et donnent de la méthylguanidine et de l'acide oxalique. Ils réduisent les solutions cuproalcalines, le ferricyanure, l'oxyde de mercure, le bleu de méthylène.

Comportement dans les divers procédés du dosage de l'azote.

L'azote des corps créatiniques est entièrement titrable par le procédé de KJELDHAL.

La réaction utilisée dans le titrage des acides aminés par la méthode de SÖRENSEN, respecte les corps créatiniques.

Dans le dosage de l'urée, par l'hypobromite de

(1) Le diacétyl ou Diceto 2-3 Butane $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CO} - \text{CH}_3$ est un liquide jaune, soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther.

soude, la totalité de l'azote créatinique et une partie de celui de la créatinine sont également dosées.

PROPRIETES BIOLOGIQUES

Les corps créatiniques ne sont pas toxiques. La créatine possède un pouvoir *hypoglycémiant* modéré, sans production d'accidents. Elle renforce, dans une certaine mesure, l'action de l'insuline.

La créatine n'est pas indispensable à l'organisme. En particulier, la carence de créatine est sans action sur la croissance, de même que l'absorption de créatine n'améliore pas le travail musculaire.

CHAPITRE III

TECHNIQUE DU DOSAGE

PRINCIPE DU DOSAGE.

On utilise, pour le dosage de la Créatinine, la propriété que possède cette substance de donner une coloration rouge orangée en présence d'une solution saturée d'acide picrique en milieu alcalin, réaction connue sous le nom de *Réaction de Jaffé*.

La Créatine possède également une réaction colorée susceptible d'être utilisée pour son dosage : Réaction de *Walpole* ou de *Harden et Norris*; les solutions alcalines de Créatine en présence de diacétyle en solution à 1 % produisent une coloration rose. Mais on préfère habituellement ramener le dosage de la Créatine, à un dosage de Créatinine. *La transformation totale de Créatine en Créatinine est obtenue en milieu acide et à chaud.*

DOSAGE DANS L'URINE

LA MÉTHODE DE FOLIN, dans sa description originale, consiste à mettre en présence :

10 cc. d'urine,
15 cc. de solution saturée d'acide picrique,
5 cc. de soude à 10 %.

On obtient ainsi une coloration rouge intense.

Après un délai de 5 à 10 minutes, on porte le volume total à 500 cc. avec de l'eau distillée.

L'intensité de la coloration est appréciée au Colorimètre par comparaison avec une solution étalon demi-normale, soit 24 grs, 55 $\frac{0}{100}$, de bichromate de potasse. La coloration obtenue sous une hauteur de 8 mm. est la même que celle produite sous une hauteur de 8 mm. 1 par une solution de Créatinine à 1 $\frac{0}{100}$ après traitement par le picrate de soude.

OBJECTIONS A LA MÉTHODE INITIALE DE FOLIN.

Ces objections sont de deux ordres.

Les unes s'attaquent à la spécificité de la Réaction de Jaffé.

Les autres, ayant trait à son exactitude, sont celles que soulève toute méthode colorimétrique.

Elles sont sérieuses, mais non irrémédiables

Spécificité de la Réaction de Jaffé.

D'autres substances que la Créatinine, en effet, peuvent produire la Réaction de Jaffé.

C'est ainsi que, parmi les corps les plus fréquemment rencontrés en milieu biologique, KAYSER cite comme ayant une Réaction de Jaffé positive : l'acé-

tone, l'acide diacétique, l'acétaldéhyde, l'hydantoïne, l'acide barbiturique; par contre, ne présentent pas la réaction de Jaffé : le glucose, le fructose, le galactose et l'acide urique.

En outre, le glucose réduit l'acide picrique et le transforme en acide picramique. Cette propriété du glucose, d'ailleurs utilisée dans certaines techniques de dosage (méthode de CRESSELBERG) constituerait, d'après CAHN et HOUGET une cause d'erreur relativement au dosage de la Créatinine dans le Foie, organe riche en glucose, mais non dans le muscle ou dans le sang.

Quelle que soit la valeur de ces réserves, la réaction de Jaffé appliquée à l'urine peut être considérée comme pratiquement spécifique.

Telles sont en effet les conclusions de BINET, RATHERY et DEFFINS, qui ont étudié méthodiquement les modifications apportées à la réaction de Jaffé dans l'urine par la présence de glucose, d'acétone et d'acide diacétique.

La présence de glucose abaisserait le chiffre de Créatinine et surtout celui de Créatine.

L'existence d'acétone, d'acide diacétique diminuerait surtout le chiffre de Créatinine.

On peut éviter cette dernière cause d'erreur en ayant recours à la Méthode de GRAHAM et POULTON. (Distillation sous pression réduite en présence de PO^4H^3 en ébullition avec un excès de CH^3OH).

Quoiqu'il en soit de ces diverses critiques, il nous a paru sage de ne tenir compte que des dosages ef-

fectués sur des urines, sans glucose, ni corps cétoniques.

Modifications apportées à la Méthode de Folin.

Deux autres objections peuvent être faites qui ont trait à l'emploi du Bichromate de Potasse.

C'est d'une part la non exacte superposition des couleurs.

C'est d'autre part la non proportionnalité de la coloration.

Aussi, pour remédier à ces inconvénients a-t-on proposé de reconstituer, à chaque nouveau dosage, une gamme de colorants étalonnés à partir de solutions connues de Créatinine.

Cette méthode employée par DÉROT pour le sang, a été utilisée par KAYSER pour l'urine.

Cette précaution est en effet indispensable pour qui se sert d'un Colorimètre. Elle peut être évitée par l'emploi du Photomètre; c'est à ce dernier utilisé par HOUGET, CAHN et JACQUOT, que nous avons eu recours.

TECHNIQUE EMPLOYÉE.

TECHNIQUE DE FOLIN AVEC EMPLOI DU PHOTOMÈTRE DE VERNES, BRICQ ET YVON.

1°) *Solutions nécessaires.*

1) Solution de Créatinine à 1 ‰ dans l'acide

chlorhydrique décinormal.

Cette solution mère servira à préparer des dilutions régulièrement décroissantes, qui soumises aux manipulations utilisées pour doser la créatinine dans l'urine, permettront d'étalonner le photomètre.

2) Solution de soude en pastilles d'acide chlorhydrique à 20 %.

3) Solution d'HCl normal.

4) Solution de soude normale.

5) Solution saturée d'acide picrique.

Purification de l'acide picrique du Commerce :
procédé de BÉNÉDICT.

On verse dans un flacon de 2 litres en pyrex, 400 grs d'acide picrique commercial et on ajoute 1 litre de benzine pure. On fait bouillir énergiquement sur un bain de sable, en agitant de temps en temps. Dès que l'ébullition s'est établie, l'acide picrique se dissout pratiquement en totalité, laissant un résidu d'impuretés. Le mélange, aussi près que possible du point d'ébullition, est versé dans un grand filtre à plis imbibé de benzine. Verser lentement pour que le résidu d'impuretés ne tombe pas dans le filtre, mais reste dans le fond du ballon. Le filtrage est reçu dans un récipient de 2 litres environ. Après la filtration, le récipient est chauffé au bain de sable jusqu'à ce que l'acide picrique qui avait déjà cristallisé, se redissolve, puis le récipient couvert est abandonné quelques heures à la température du laboratoire. L'acide picrique cristallise au fond et sur les parois du flacon en grandes aiguilles jaunes desquelles on peut enlever sans filtration l'excès de benzine. La masse cristalline est lavée 2 fois avec 75 cc. de benzine chaque fois et le résidu est laissé à égoutter de 15 à 20 minutes. L'acide picrique est ensuite séché soit à l'air libre, soit à l'étuve à 80°. Le produit est ensuite pulvérisé légèrement au mortier et conservé dans un flacon en verre jaune.

La solution d'acide picrique doit être saturée à froid; environ 1 gr. 25 d'acide picrique par litre.

La solution doit être conservée à l'abri de la lumière, et employée dans un délai inférieur à un mois. Avant usage, on doit vérifier que la solution d'acide picrique satisfait au test de FOLIN et DOISY : c'est-à-dire que la coloration de l'acide picrique en solution saturée ne doit pas être accrue de la moitié de sa valeur primitive 15 minutes après qu'elle a été additionnée du vingtième de son volume de soude à 10 %.

2°) Dosage de la Créatinine préformée.

On dispose dans un ballon jaugé de 500 cc. :

5 cc. d'urine.

5 cc. d'eau distillée.

15 cc. de solution saturée d'acide picrique.

5 cc. de soude à 10 %.

On laisse 5 minutes au repos, puis on complète avec de l'eau distillée jusqu'à 500 cc.

La lecture est alors faite au Photomètre de Vernes, avec écran vert. (La lecture doit être faite *immédiatement*, la coloration s'altérant à la lumière après 1/4 d'heure environ).

Dans les urines très pauvres en Créatinine, la lecture se fait aisément. Autrement il est nécessaire de répéter le dosage sur l'urine diluée, en tenant compte dans les calculs de cette dilution. On obtient ainsi le chiffre de Créatinine, soit : C_1 .

3°) *Transformation de la Créatine en Créatinine.*

On peut obtenir celle-ci après chauffage pendant 3 heures au bain-marie bouillant.

Pour notre part, nous utilisons selon la technique de BÉNÉDICT et MYERS, le chauffage pendant 15 minutes à l'autoclave à la température de 115°.

On met dans un flacon d'Erlenmeyer en pyrex de 150 cc. :

5 cc. d'urine.

5 cc. d'eau distillée.

10 cc. d'acide chlorhydrique normal.

Le flacon est *hermétiquement* bouché avec des feuilles de papier d'étain.

Nous avons vérifié que dans ces conditions, une solution de Créatine se trouve totalement transformée en Créatinine.

Après refroidissement de la solution retirée de l'autoclave, on la neutralise par l'addition de 10 cc. de soude normale.

4° *Dosage de la Créatinine totale.*

Le contenu du flacon transvasé dans un ballon jaugé de 500 cc. est additionné de :

15 cc. d'acide picrique.

5 cc. de soude à 10 %.

La suite des manipulations est la même que dans le dosage de la Créatinine préformée.

On obtient ainsi un chiffre que nous appellerons C₂, qui correspond à la créatinine totale, c'est-à-dire

d'une part la créatinine préformée déjà dosée C_1 , et d'autre part, la créatinine provenant de la créatine par anhydrisation de celle-ci.

C^1 = Créatine préformée.

C^2 = Créatinine totale.

$C^2 - C^1$ = Créatinine de la Créatine.

La valeur $C^2 - C^1$ est ainsi exprimée en Créatinine.

Pour l'exprimer en Créatine, il faut la multiplier par 1,16.

Nos chiffres de Créatine sont toujours donnés en Créatinine, sans que la transformation ait été effectuée.

DOSAGE DANS LE SANG

Le principe du dosage est le même.

Défécation :

La désalbumination est obtenue par l'acide trichloracétique à 25 %.

La transformation de la créatine en créatinine se fait par chauffage à l'autoclave à 130° pendant 20 min. (LAUDAT), au bain-marie bouillant pendant 3 heures, en présence d'acide sulfurique (KAYSER, CAHN et HOUGET).

Nous avons utilisé la technique indiquée par VERNES, technique qui nous a paru simple, mais dont nous n'avons pas vérifié l'exactitude.

METHODE DE VERNES

Prélever 2 cc. de sérum, ajouter 2 cc. d'acide trichloracétique à 20 %, agiter énergiquement. Centrifuger pendant 10 minutes.

Dosage de la *Créatinine* :

à 0 cc. 75 du défécât, on ajoute 0 cc. 9 du mélange fraîchement préparé :

Acide picrique en sol. aq. à 1 % 25 cc.

Soude caustique en sol. aq. à 10 % 10 cc.

Dosage de la *Créatine* :

La transformation de la créatinine en créatine est obtenue par l'évaporation à sec de 2 cc. de défécât, additionné d'1 cc. d'acide chlorhydrique normal.

Notre expérience de cette technique est trop courte pour que nous puissions la juger. Aussi n'avons-nous tenu compte dans ce travail que des résultats fournis par le dosage des corps créatiniques urinaires.

CHAPITRE IV

REPARTITION DES CORPS CREATINIQUES DANS L'ORGANISME

CREATINE

La presque totalité (98 %, d'après BURGER), de la Créatine de l'organisme se trouve répartie dans les *muscles*, soit à l'état libre, soit associée avec l'acide phosphorique sous forme de Phosphagène. Elle apparaît donc comme une *constituante musculaire*.

Elle est l'apanage du règne animal et s'observe chez les seuls vertébrés. Chez les invertébrés, la Créatine est remplacée par l'arginine, substance de nature voisine, comme nous l'avons vu, et existant également chez les animaux, à l'état libre et à l'état combiné, associée à l'acide phosphorique. On a donné à ces deux combinaisons de l'acide phosphorique avec la Créatine ou l'arginine le nom de Phosphagène, substance dont l'hydrolyse joue un rôle considérable dans la contraction musculaire.

Il semble que la Créatine apparaisse très tôt chez l'embryon; en effet, dès la ponte, l'œuf de poule contiendrait de la Créatine, ainsi que de la Créatinine

et des traces de phosphagène (BALDWIN et NEEDHAM); puis elle augmente avec l'âge pour atteindre un taux fixe à l'âge adulte. CHANUTIN a montré que le rat jeune atteint vers le trentième, quarantième jour, une teneur en Créatine égale à celle de l'adulte.

On trouve la Créatine dans tous les muscles, lisses ou striés.

Dans les *muscles squelettiques*, la Créatine est au taux de 300 à 600 mmgrs. pour 100 grs. de muscle frais¹. Ce taux est variable pour les différentes espèces, n'est pas fixe pour les individus d'une même espèce et même pour les divers muscles. C'est ainsi qu'il existe deux catégories de muscles : les uns pâles à contraction rapide, riches en Créatine, et les autres rouges, pauvres en Créatine. Par contre la teneur en Créatine est constante pour deux muscles homologues et pour deux fragments d'un même muscle (HOUGET).

Le muscle *cardiaque* est moins riche en Créatine que les muscles squelettiques. D'après VOLLMER, les trois quarts de la Créatine cardiaque seraient à l'état de Phosphagène.

Les *muscles lisses* renferment également Créatine libre et Phosphagène.

Si le muscle est le siège presque exclusif de la Créatine, on en trouve également dans les autres organes, en particulier dans le système nerveux.

Le *cerveau* et même les *nerfs* renfermeraient Créa-

(1) Les chiffres que nous citons sont exprimés en milligrammes pour 100 grammes de tissu frais.

tine et Phosphagène. Cette dernière notion est d'une haute importance pour la compréhension de la Biochimie du nerf, étant donné d'une part l'interdépendance étroite des deux éléments du couple muscle-nerf, en particulier en ce qui concerne leurs chronaxies respectives, et d'autre part, le rôle joué par le Phosphagène dans la contraction musculaire, et en particulier, la relation qui unirait, pour NACHMANSON et pour MEYERHOF, Phosphagène et chronaxie musculaire. Dans le nerf, la Créatine se trouve à l'état libre et à l'état de Phosphagène, et sous une troisième forme non solubilisable par l'acide trichloracétique, probablement liée à un protéide de poids moléculaire élevé (GÉRARD).

Dans le *foie* à l'état normal, on ne trouve pas de Phosphagène (HOUGET). La Créatine libre est comprise entre 10 et 40 mgrs. Le foie apparaît donc assez pauvre en Créatine. Mais CHANUTIN observe qu'un régime alimentaire riche en Créatine ou des injections répétées de Créatine, sans action sur la teneur du muscle en Créatine, déterminent une accumulation considérable de celle-ci au niveau du foie. Plus récemment BODANSKY a retrouvé ce même phénomène, qui ne se produit pas pour des doses modérées de Créatine absorbée (STRUCK et VISSCHER).

Dans les autres organes, la Créatine n'existe qu'à l'état de traces pratiquement négligeables (rate, poumons, pancréas, thymus et ovaire). Cependant dans le *testicule* du rat, la teneur en Créatine est importante, 280 mmgrs. pour 100 grs (CHANUTIN).

Enfin, dans les tissus tumoraux, BOYLAND trouve 30 à 60 mgrs. de Créatine.

On voit donc que si la Créatine est prédominante au niveau du muscle, elle ne peut cependant être considérée comme appartenant exclusivement au muscle. Voici d'ailleurs à titre comparatif les teneurs en Créatine obtenues par CHANUTIN dans les divers organes du rat blanc :

Muscle squelettique	449	mgrs.
Testicule	281	—
Cœur	174	—
Cerveau	129	—
Rein	46	—
Foie	33	—

En résumé, il existe une grosse prédominance de la Créatine au niveau du système musculaire et peut-être nerveux. Mais il y a aussi présence de Créatine dans d'autres organes que les muscles, en particulier dans les tissus de grande activité cellulaire : testicules et tissus tumoraux.

Ceci semble démontrer que si la Créatine est certainement liée au métabolisme musculaire, elle apparaît comme une constituante tissulaire plus générale.

Enfin l'emmagasinement de Créatine au niveau du foie, lors de fortes absorptions de Créatine, montre le rôle spécial d'organe de réserve joué par le foie.

Et ceci souligne déjà toute la complexité du métabolisme de la Créatine.

CREATININE

Le sort de la Créatinine dans l'organisme s'oppose à celui de la Créatine. Sa répartition en effet est beaucoup plus homogène : la teneur des divers organes en Créatinine est voisine du taux de Créatininémie.

C'est dans le *muscle*, toutefois, que l'on trouve les plus forts taux de Créatinine, encore que ces chiffres soient contestés par nombre d'auteurs en raison de la grande facilité de déshydratation de la Créatine.

Pour 100 grs. de tissu frais, HOUGET trouve chez le chien normal, pour le muscle, les chiffres de 21 à 29 mgrs. de Créatine (les chiffres correspondant de Créatine musculaire étant de 258 mgrs. à 366 mgrs) et pour le foie une teneur de 7 à 13 mgrs de Créatine.

MYERS et FINE, chez le chat, donnent le tableau suivant : pour 100 grs de tissu frais :

Muscle	3 mgr. à 10 mgr.
Rate	4 mgr.
Estomac	3,2 mgr.
Foie	2,8 mgr.
Sang	2,4 mgr.

CHAPITRE V

LES CORPS CREATINIQUES DANS LE SANG

CREATININEMIE

Pour un litre de sérum ou de plasma, la créatinémie chez l'homme normal est comprise entre *10 et 20 milligrammes*.

Le chiffre limite de 20 mgrs est, d'après DÉROT, rarement atteint, en tout cas jamais dépassé, à l'état physiologique.

L'hypercréatinémie traduit d'une manière constante une insuffisance fonctionnelle ou organique des reins.

CREATINEMIE

Il est impossible de déterminer avec la même précision le chiffre de la créatinémie normale. HOUGET trouve chez le chien des teneurs de créatine, variant entre 1 à 21 mgrs par litre de plasma.

Sur une statistique de cinq cas humain normaux, PLANET et CARDOSO donnent chez l'homme le chiffre moyen de 51 mgr. 96.

GAVRILA, VIOR et RAMNEANTZU, d'après une étude

portant sur 23 sujets normaux, trouvent comme chiffres de créatinémie : 32 mgr. 9 à 63 mgr. avec le chiffre moyen de 43 mgr. 6.

Ces auteurs, pas plus que PLANET et CARDOSO ne précisent la nature du prélèvement : sang total ou plasma. Ce détail a pourtant son importance : les globules sont en effet beaucoup plus riches en créatine que le plasma; pour cette raison VERNES et KOPLOWITZ préconisent le dosage sur le sang total frais et non laqué.

Quoiqu'il en soit, la créatinémie serait remarquablement constante dans les divers états pathologiques : cardio-vasculaires, hépatiques, diabétiques, tuberculeux, pulmonaires. Chez les leucémiques et au cours des néphrites chroniques la créatinémie n'est pas modifiée, alors que la créatininémie peut être augmentée (GAVRILA, LIEVERATO).

Seuls peuvent agir sur la créatinémie, comme nous le verrons plus loin, divers facteurs de même ordre : travail musculaire, fièvre, injections d'insuline.

CONCLUSION

La créatininémie est élevée au cours des affections rénales.

La créatinémie, autant qu'on puisse en juger d'après le petit nombre et l'imprécision des travaux, n'est pas modifiée dans les divers états pathologiques.

Récemment DUNAN, VAGUE et HAIMOVICI étudient sous le nom de coefficient créatinique le rapport :

Créatininémie

Créatininémie + Créatinémie

normalement égal à $\frac{1}{2}$.

Créatinémie et Créatininémie seraient parallèlement élevées dans les affections rénales.

Lèur élévation dissociée, plus marquée pour la créatinémie, avec pour conséquence l'abaissement du coefficient créatinique, s'observerait dans les suites opératoires les plus diverses, et serait l'indice d'un trouble du métabolisme musculaire ou hépatique, peut être des deux.

Mais on ne saurait être assez réservé dans l'appréciation de ces divers résultats. Doit-on rappeler le caractère non spécifique de la réaction de Jaffé ? De plus la créatinine n'a jamais été identifiée dans le sang. BEHRE et BENEDICT ont démontré que le corps qui est responsable de la réaction de Jaffé dans le sang ne peut être entièrement assimilé à la créatinine. Alors que celle-ci, même additionnée à du sang, est adsorbée par le réactif de Lloyd, est altérée à chaud par le soude, est précipitée enfin par les sels de Rubidium, les substances contenues dans les filtrats sanguins trichloracétiques, phosphotungstiques ou les ultra-filtrats ne possèdent pas ces diverses propriétés.

Aussi est-il convenu tacitement quand on parle de la créatinine sanguine de désigner une substance

« *Chromogène* » ou « apparent créatinine » des auteurs anglo-saxons, susceptible de donner également la réaction de Jaffé sans présenter les autres caractéristiques chimiques de la créatinine.

La conception de cette substance chromogène varie avec les auteurs. Pour les uns le chromogène sanguin est réellement la créatinine, dans sa totalité (DANIELSON), pour une grande part seulement (LINNEWEL, BOHN).

D'autres s'efforcent encore de préciser la nature du chromogène qu'ils estiment voisin sinon absolument identifiable à la créatinine (GAEBLER).

CHAPITRE VI

ELIMINATION URINAIRE DES CORPS CREATINIQUES ET VARIATIONS PATHOLOGIQUES

A l'état normal, chez l'adulte, existe seule la Créatininurie. — La Créatinurie ne s'observe que dans certaines conditions physiologiques bien précises, ou dans des circonstances pathologiques particulières.

CREATININURIE.

La Créatininurie est une *constante individuelle* comprise entre 1 à 2 gr. par jour, remarquablement indépendante de la diurèse et en grande partie de l'alimentation.

D'après SHAFFER, l'élimination de la Créatinine, constante jour par jour, le serait aussi heure par heure. Mais il semble qu'elle subisse des variations au cours de la journée, avec des maxima entre 9 et 11 heures, 15 et 17 heures, 21 et 23 heures (SCHULTZ), fluctuations d'ailleurs légères.

Nous verrons ultérieurement, comment la Créatininurie est influencée par le travail musculaire, la

fièvre, les injections d'insuline, tous facteurs de même signification.

Nous nous bornons ici à étudier l'élimination de la Créatininurie en relation avec le fonctionnement rénal.

CRÉATININURIE ET EXPLORATION RÉNALE.

La Créatininémie se trouve élevée dans les diverses affections rénales : néphrite expérimentale, ligature bilatérale des uretères, néphrites aiguës, néphrite chronique azotémique à un stade avancé.

Mais au cours de cette dernière, on a pu établir un peu schématiquement que des trois substances : acide urique, urée et Créatinine, l'acide urique est la première à être retenue dans la circulation sanguine, l'hyperuricémie constitue donc le test le plus précoce de l'insuffisance rénale légère; le taux d'urée sanguine ne s'élève qu'à un stade plus avancé; l'hypercréatininémie enfin n'existe que si l'azotémie est déjà notoire; l'existence d'un fort taux de Créatininémie constitue un pronostic de gravité mais ne sert pas à établir un diagnostic précoce d'insuffisance rénale.

Par contre, l'étude de la traversée de la Créatinine présente un grand intérêt de diagnostic.

Déjà l'épreuve de MAJOR consistait à étudier l'élimination de la Créatinine, après injection de 250 mgrs de Créatinine. Mais c'est à l'épreuve de Brandt Rehberg, reprise récemment par GOVAERTS et

GAMBIER, qui constitue un progrès réel dans l'exploration fonctionnelle rénale.

BRANDT REHBERG applique à l'élimination rénale de la Créatine, la théorie de filtration réabsorption de Cushny. Les diverses substances renfermées dans le sang sont filtrées au niveau du glomérule tandis que l'urée, les chlorures, le glucose sont réabsorbés partiellement ou en totalité au niveau des tubes contournés. La Créatinine, par contre, traverse directement le glomérule, éliminée à un taux de concentration supérieur à celui de l'urée :

Urée sanguine	0 gr. 20	1
Urée urinaire	12 gr.	60
Créatinine sanguine	0 gr. 01	1
Créatinine urinaire	1 gr.	100

L'épreuve, telle que la préconise GOVAERTS, consiste à faire absorber au sujet à jeun 3 gr. de Créatinine. On effectue, 1 heure et 2 heures après l'ingestion, des prélèvements simultanés de sang et d'urine.

La valeur du filtrat glomérulaire est obtenue au moyen de la formule :

$$\frac{U}{P} \times \frac{V}{60}$$

U : désigne la quantité de Créatinine éliminée au cours de la 2^e heure.

P : représente la moyenne des deux Créatinines plasmatiques.

V

— : la diurèse de la 2^e heure, ramenée à une minute.

Dans les conditions normales, le filtrat glomérulaire est compris entre 110 et 120; il est très diminué dans les néphrites urémigènes.

D'autres auteurs appliquent cette épreuve avec quelques variantes : injection sous-cutanée de 500 mgrs de Créatinine (JOLLIFE et SMITH), dosage de la Créatinine vraie, c'est-à-dire Créatinine non compris le Chromogène non adsorbable par le kaolin (SHANNON, JOLLIFE et SMITH).

Mais à ces épreuves fonctionnelles certains auteurs opposent une grave objection : la validité même de la théorie de filtration, réabsorption. Dans leur esprit, les tubes contournés secréteraient toutes les substances urinaires y compris la Créatinine, le glomérule étant réduit au rôle de simple propulseur.

De ces controverses, il faut retenir *l'obstacle possible constitué par le filtre rénal pathologique, dans sa partie tubulaire ou glomérulaire, avec comme corollaire l'hypocréatinurie liée à l'hypercréatininémie dans les lésions rénales.*

CREATINURIE

Il convient de distinguer d'une part la Créatinurie dans les conditions normales d'alimentation et d'autre part la Créatinurie avec des régimes alimentaires spéciaux et en particulier riches en Créatine. Le

deuxième cas concerne la tolérance du sujet à la Créatine exogène.

CRÉATINURIE AVEC UN RÉGIME ALIMENTAIRE NORMAL.

L'adulte normal avec un régime alimentaire normal est *Acréatinurique*.

Certaines femmes peuvent être *Créatinuriques*. (14 %, d'après KEPLER et BOOTHBY), de façon périodique ou permanente.

Par contre les enfants comme les animaux en période de croissance ont une créatinurie constante et permanente. LIGHT et WARREN étudient 81 adolescents de 14 à 19 ans : 35 sont créatinuriques. La proportion des sujets créatinuriques est de 50 %, entre 14 et 17 ans, 40 % entre 17 et 18 ans, 15 % entre 18 et 19 ans. La quantité de créatine urinaire décroît avec l'âge.

LA TOLÉRANCE A LA CRÉATINE.

Contrairement à la Créatininurie, la Créatinurie est influencée par la nature du régime alimentaire. Le jeûne provoque chez l'adulte normal la Créatinurie, et celle-ci disparaît lorsqu'on rétablit un régime normal ou un régime purement glucidique.

Mais c'est la Créatinurie secondaire à l'ingestion de Créatine qui est particulièrement intéressante à étudier. Chez l'adulte normal, en effet, il faut des

doses assez élevées de Créatine pour produire la Créatinurie. La Créatinurie apparaît au-dessus d'un certain seuil d'absorption qui, pour l'adulte normal est compris entre 1 et 2 grammes.

VARIATIONS EN PATHOLOGIE DE LA CREATINURIE ET DE LA TOLERANCE A LA CREATINE

On peut schématiquement distinguer trois groupes de Créatinurie pathologique : les Créatinuries endocriniennes, la Créatinurie des affections musculaires, enfin la Créatinurie liée à une élévation du métabolisme basal.

CRÉATINURIE ET ENDOCRINES.

Le rôle des Hormones Génitales est manifeste, si non élucidé dans le déterminisme de la Créatinurie.

Il apparaît déjà dans la Créatinurie physiologique de l'enfant, bien que celle-ci ne soit pas influencée par l'injection d'hormones sexuelles. (BEUMER et FASOLD, BUCHLER).

Mais il est plus manifeste encore dans la Créatinurie, constante au cours de la *grossesse*, et surtout dans la Créatinurie des insuffisances génitales.

Les femmes hysterectomisées n'ont pas de Créatinurie, mais leur tolérance à la Créatine exogène, très

diminuée, redevient normale, sous l'effet d'injections de folliculine (REMEN).

De même les vieillards, comme les eunuques et les sujets castrés ont une intolérance anormale à la Créatine.

A l'opposé BEUMER et FASOLD relatent le cas d'une fillette de 8 ans, laquelle, réglée depuis deux ans était acréatinurique, et présentait la même tolérance à la Créatine qu'un adulte.

Les hormones sexuelles (REMEN, BÜHLER, SCHITTENHELM, NITZESCU et GONTZEA) et à un plus haut degré l'hormone gonadotrope préhypophysaire (NITZESCU et GONTZEA) augmentent la tolérance à la Créatine et diminuent la Créatinurie des sujets normalement Créatinuriques. Par contre apparaît la Créatinurie chez les sujets normalement Acréatinuriques, à la suite d'injections de folliculine (MUHLBOCK et KAVFMAN, BRENTANO, ABDERHALDEN et BUADZE) ou d'extrait antéhypophysaire (SCHRIRE et ZWARENSTEIN.).

On a signalé la Créatinurie après pancréatectomie (CORBIA); celle-ci est à rapprocher de celle du *diabète* (DENIS, RATHERY et DEFFINS, BURGER et MACHWITZ); la Créatinurie s'observent surtout dans les diabètes graves avec présence de corps cétoniques dans les urines.

Mais ce sont les états *hyperthyroïdiens* qui sont le plus nettement Créatinuriques : Créatinurie de la maladie de Basedow disparaissant après traitement

iodé (PALMER, KEPLER et BOOTHBY), ou après thyroïdectomie; créatinurie enfin secondaire à des injections d'extrait thyroïdiens (BOOTHBY, I. et K. SANDIFORD, et SLOSSE; BRENTANO, EIMER).

CRÉATINURIE ET MÉTABOLISME DE BASE.

A la Créatinurie de la maladie de Basedow, peut-être rattachée la Créatinurie des Pyrexies. Ce fait, constaté par de nombreux auteurs, est indépendant du jeûne, car il s'observe dans les pyrexies provoquées.

CRÉATINURIE ET MUSCLE.

La Créatinurie enfin s'observe dans un grand nombre d'affections musculaires, comme nous le verrons ultérieurement.

CHAPITRE VII

METABOLISME

Le métabolisme des corps Créatiniques renferme encore bien des inconnues. Cependant la présence presque exclusive de créatine dans le muscle, le rôle d'organe de réserve joué par le foie, l'existence d'une créatininurie constance individuelle, s'opposant à une créaturie, liée à des conditions physiologiques ou pathologiques, variées mais précises : telles sont les diverses notions acquises, qui, jointes à la connaissance de la structure des corps créatiniques et de leur parenté avec d'autres substances biologiques, sont à la base des diverses hypothèses émises pour la compréhension du métabolisme des corps créatiniques.

ORIGINE DE LA CREATINE :

LES PRÉCURSEURS.

La créatine de l'organisme est presque exclusivement musculaire.

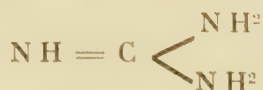
L'origine de cette créatine musculaire constitue le premier chaînon du métabolisme des corps créatiniques et est encore mal connue.

Dans la détermination des sources de la créatine on est orienté par la structure chimique de celle-ci. Pour démontrer que les substances parentes chimiquement de la créatine sont les précurseurs effectifs de celle-ci, on peut étudier l'influence de ces substances sur la teneur en créatine d'un extrait de muscle, ou sur la créatinurie. Encore faut-il, dans ce dernier cas, tenir compte des divergences enregistrées sous l'influence de ces substances, selon que le sujet est normalement créatinurique ou non.

L'étude de ces divers précurseurs a été extrêmement poussée ces dernières années par les auteurs qui ont porté leur attention sur la créatinurie des dystrophies musculaires. Beaucoup de ces recherches ont été effectuées dans un but thérapeutique des affections musculaires créatinuriques. Nous aurons donc l'occasion de revenir sur ce point. Nous voulons ici simplement retenir de ces recherches ce qui est capable d'intéresser le métabolisme des corps créatiniques.

GUANDINE ET COMPOSÉS GUANIDIQUES.

La créatine est une amine guanidique, renfermant le radical guanidique :



Il est donc naturel de rechercher si les autres composés guanidiques peuvent assurer ce rôle de précurseurs de la créatine.

Et tout d'abord le plus simple de tous : la *Guanidine*, ainsi que ses dérivés immédiats : méthylguanidine, glycocyamine, glycoyamidine. Si la quantité de créatine, présente dans un extrait de muscle, n'est pas modifiée par l'addition de ces divers corps, par contre celle-ci augmente en présence d'un mélange de guanidine et d'extrait parathyroïdien (ABDERHALDEN et BUADZE). D'autre part l'absorption de *glycocyamine*, dont la créatine peu dériver par méthylation d'un radical N H, augmente la créatinurie (PALLADIN et WALLENBURGER; BRAND et HARRIS; THOMAS et MILHORAT; SHAPIRO et ZWARENSTEIN). Enfin la teneur en créatine d'un extrait de muscle est augmentée par la glycocyamine (PALLADIN et WALLENBURGER) tandis que la teneur en créatine des muscles est augmentée par ingestion de glycocyamine chez le chien (BAUMANN, HINES). Parmi les composés guanidiques, il en est un que nous avons vu être chez les invertébrés l'homologue de la créatine des vertébrés : c'est l'*arginine*. Si, in vitro, le passage de l'arginine à la créatine a pu être réalisé par ABDERHALDEN et SICKEL, BERGMANN et ZERVAS, ce même phénomène n'a pu être obtenu en présence d'extrait de muscle. (BAUMANN et MARKER; BAUMANN et HINES). En outre des nombreuses recherches contradictoires concernant l'effet de l'arginine ingérée sur la Créatinurie, il semble bien qu'il faille retenir les résultats négatifs chez le chien (GRANT), au cours des dystrophies musculaires humaines (BRAND). On retrouve le même insuccès dans ces mêmes cas avec la méthylarginine,

Les injections d'histidine augmentent la Créatinurie du chien, pour ces mêmes auteurs, du lapin pour SHAPIRO et ZWARENSTEIN. Par contre elles n'agissent pas sur la Créatinurie des affections musculaires (BRAND).

De même l'adénine, la guanine, l'acide nucléique, pour ABDERHALDEN et BUADZE, peuvent être des précurseurs de la créatine. En effet ces bases puriques ingérées par l'animal augmentent la Créatinurie et incorporées à des extraits de muscle ou de foie, elles accroissent la teneur de ceux-ci en Créatine.

L'acide urique, par contre, produit de déchet des purines n'est pas susceptible de transformation en Créatine.

Les auteurs précités pensent que le Métabolisme purique serait double : aboutissant d'une part à l'acide urique, d'autre part à la Créatine.

ORIGINE DE LA CREATININE.

TRANSFORMATION DE LA CRÉATINE EN CRÉATININE DANS L'ORGANISME.

S'il est bien avéré que, malgré l'opinion ancienne de MELLANBY, la Créatinine ne peut être en aucune façon le précurseur de la Créatine (ROSE et DIMITT, LYMAN et TRIMBY), par contre la transformation de Créatine en Créatinine dans l'organisme, après avoir été longtemps niée, semble bien démontrée par les expériences les plus récentes.

En effet, BÉNÉDICT et OSTERBERG chez le chien, puis

CHANUTIN chez l'homme déterminent, par l'ingestion prolongée de Créatine, une Créatinurie et une hypercréatininurie. La première disparaît avec la suppression de la Créatine; la deuxième persiste longtemps après.

ROSE, ELLIS et HELMING confirment ces résultats chez l'homme et calculent qu'environ $1/3$ de la Créatine absorbée est transformée en Créatinine. BOLLMANN, dans les mêmes conditions d'expérimentation chez le chien, observe une Créatinurie massive, qui diminue pour faire place à de l'hypercréatinurie lorsque l'animal est soumis à un régime riche en protéides.

Enfin Mlle MONROT constate que des rats soumis au jeûne glucidique présentent une élimination de Créatinine correspondant à la diminution de la Créatine renfermée dans l'organisme.

Tous ces faits concourent à démontrer la transformation de la Créatine en Créatinine et la liaison de ces deux métabolismes. Cette transformation a d'ailleurs été constatée au cours d'expériences d'autolyse ou de perfusion de divers organes.

SIÈGE DE LA TRANSFORMATION DE LA CRÉATINE EN CRÉATININE.

Au cours d'autolyse de foie, du rein, de muscle, de rate et de surrénale et dans des perfusions de foie et de rein, GOTTLIEB et STANGASSNER ont pu observer cette transformation de Créatine en Créatinine.

Aussi, DÉROT conclut-il que cette transformation est une propriété générale de l'organisme.

PRINCIPALES THEORIES ACTUELLES

Créatinurie : expression de la glycogénolyse musculaire, RIESSER et BRENTANO.

Créatinurie : traduction d'un accroissement du catabolisme protéique endogène et exogène, TERROINE.

LA CRÉATINURIE TRADUIT UN ACCROISSEMENT DU CATABOLISME PROTÉIQUE ENDOGÈNE ET EXOGÈNE.

TERROINE, avec divers collaborateurs, a étudié la proportion des corps azotés urinaires, chez le porc en période de croissance, en fonction de régimes alimentaires variés ou sous l'influence de substances telles que la phlorhizine.

L'animal est soumis à un régime glucidique strict et abondant (jeûne protéique) avec vitamines et sels minéraux, couvrant tous les besoins de l'organisme sauf le besoin azoté. Dans ces conditions, il est mis en état de « dépense azotée spécifique minima » selon l'expression de TERROINE.

A ce régime dit de dépense azotée minima, est substitué soit un régime riche en protéines variées, soit le jeûne strict, ou encore sont pratiquées des injections, répétées jusqu'à effet toxique, de phlorizine, acide benzoïque, phosphore.

Dans tous ces cas, 1° la Créatinurie est remarquablement fixe avec réserve des variations de poids du sujet.

2° La Créatinurie varie parallèlement à l'azote total urinaire.

D'où :

« Toute apparition de Créatinurie chez les sujets normalement acréatinuriques ou toute augmentation de Créatinurie chez un sujet pour qui elle est la règle, ne s'observent jamais que lors d'un accroissement plus ou moins important du catabolisme protéique, que ce catabolisme soit endogène ou exogène, et quelle que soit la cause qui le provoque. — *Un catabolisme protéique accru est donc la cause primitive de la Créatinurie.*

L'existence d'un catabolisme accru est une cause initiale nécessaire, mais non suffisante de l'apparition ou du renforcement de la Créatinurie. La dégradation protéique peut être considérable chez les adultes de certaines espèces sans provoquer de Créatinurie. Il existe donc une cause secondaire orientant vers la Créatine une partie des déchets protéiques, qui normalement sont rejetés sous d'autres formes excrémentitielles. Cette seconde cause reste entièrement à dégager ».

CREATINURIE TEST DE GLYCOGENOLYSE MUSCULAIRE

Cette opinion repose sur une série d'expériences effectuées par RIESSER et BRENTANO au cours desquelles glycogénolyse musculaire et Créatinurie ont évolué de façon parallèle — la Créatinurie appa-

raissant avec la glycogénolyse et cessant avec celle-ci. Dans l'esprit de ces auteurs, la Créatinurie « n'est pas due à la disparition ou à la mise en liberté d'une réserve de Créatine constante et préformée dans l'organisme, mais à une néoformation ou une hyperélaboration de Créatine qui se passe apparemment dans le muscle ». Glycogénolyse et Créatinurie sont deux corollaires étroitement subordonnés; l'intensité de la Créatinurie n'est pas tant liée aux taux absolus de Glycogène disparu, qu'à l'étendue ou à la vitesse de cette disparition.

Les expériences ont été effectuées chez le lapin; après établissement d'un régime acréтинique, le Glycogène était dosé, avant et après l'expérience, sur des prélèvements de muscles homologues; les urines recueillies quotidiennement.

Les auteurs ont utilisé les narcotiques : uréthane, sulfate d'ammonium, l'oxyde de carbone, le camphre à doses convulsivantes, la tétrahydro 6 naphtylamine, l'acide cyanhydrique, l'acétonitrile, la folliculine, l'adrénaline, enfin l'insuline avec un régime pauvre en hydrates de carbone. Dans ces conditions expérimentales, ils ont observé une coïncidence constante, sauf pour l'emploi de la folliculine, de la diminution du glycogène musculaire et de la Créatinurie. Par contre, le glycogène hépatique n'était pas modifié, la créatine musculaire loin d'être diminuée était augmentée.

BRENTANO a par la suite étendu ces résultats expérimentaux à l'étude clinique humaine et a proposé sous le nom de « complexe de symptôme de désintégration

tion musculaire », l'existence de Créatinurie, coëxistant avec l'absence d'hyperlactacidémie, après injection d'adrénaline; ensemble symptomatique d'un trouble portant sur le glycogène musculaire.

CONCLUSION

1°) La créatine musculaire provient de diverses substances dont les plus vraisemblables sont certains composés guanidiques, certaines purines et peut-être, le glycocolle.

Le seuil de fixation de la créatine est rapidement atteint. En cas d'excès d'absorption, une partie seulement est retenue, incorporée au muscle, ou emmagasinée dans le foie, la plus grande partie est éliminée dans les urines. La capacité d'absorption de la Créatine, nulle chez l'enfant, est comprise entre 1 et 2 grs. chez l'adulte.

2°) A côté de cette Créatinurie, en quelque sorte physiologique, existe une Créatinurie pathologique, dont la cause est mal étudiée, mais apparaît comme très probablement liée à un trouble musculaire.

3°) La Créatinine apparaît comme un produit de déchet, non influencé par l'alimentation; son métabolisme est donc purement endogène, et elle dérive probablement de la Créatine musculaire.

Nous voyons donc s'opposer nettement d'une part une *Créatinurie physiologique de sursaturation de l'organisme en Créatine ou en ses précurseurs*.

Et d'autre part, une *Créatinine urinaire physiologique et une Créatine urinaire pathologique, provenant l'une et l'autre de la Créatine musculaire*.

DEUXIEME PARTIE

BIOCHIMIE DU MUSCLE ET METABOLISME CREATINIQUE

CHAPITRE PREMIER

COMPOSITION CHIMIQUE DU MUSCLE SQUELETTIQUE OU STRIE

$$\text{Constance du Rapport : } \frac{\text{Phosphagène}}{\text{Glycogène}}$$

Parmi les divers constituants du muscle, on peut distinguer : des constituants constants, des substances de réserve, enfin des substances qui prennent part directement à la contraction musculaire.

CONSTITUANTS CONSTANTS :

Eau et phosphore lipidique. (Constantes cellulaires de MAYER et SCHAEFFER).

C'est ainsi que pour l'eau, MAYER et SCHAEFFER trouvent pour 100 grs. de muscle frais :

chez le chien	73 grs.
chez le lapin	77 —
chez le cobaye	77 —
chez le pigeon	70 —

HOUGET trouve, chez le chien 75 grs 2 d'eau avec des variations individuelles de $\pm 1,1^1$.

De même, pour le phosphore lipidique, HOUGET dans les mêmes conditions trouve : 53 mgrs. avec des variations de : ± 6 .

SUBSTANCES DE RESERVE :

Matières protéiques et graisses, dont le rôle dans la contraction musculaire, s'il peut être soupçonné, est toutefois encore complètement inconnu.

La teneur de ces substances de réserve est extrêmement variable selon le régime alimentaire pour un même animal.

MATIÈRES PROTÉIQUES.

Le muscle est un organe de réserve pour les matières protéiques, dont le taux présente des variations considérables au cours de circonstances variées, maladies infectieuses, jeûne, etc...

Mme ROCHE, qui a étudié chez le rat, les effets de l'inanition protéique sur les réserves azotées et la

(1) Tous les chiffres donnés se rapportent à 100 grs de tissu frais.

constitution des protéides musculaires, conclut que :
« l'organisme, lorsqu'il ne reçoit plus dans sa ration, l'azote indispensable à sa nutrition, couvre son besoin azoté par une dislocation partielle de son protoplasma musculaire ». En effet, les acides monoaminés augmentent, les acides diaminés diminuent, la teneur en tryptophane, lysine est abaissée, alors que la teneur en cystine, arginine, histidine reste constante.

GRAISSES.

Le muscle constitue un réservoir de substances grasses; sa teneur en est très variable selon le régime alimentaire.

TERROINE et Mlle WEILL ont trouvé des chiffres de 11 grs 3 chez le chien normal, des chiffres de 4 grs 6 chez le chien mort d'inanition, et de 17 grs 9 chez le chien suralimenté. Chez divers chiens, dans des conditions de nutrition identiques, HOUGET trouve des chiffres moyens de 3 grs avec variations de ± 1 gr. pour les graisses totales, de 2 grs avec variations de ± 1 gr. pour les acides gras.

SUBSTANCES ENERGETIQUES

dont le rôle dans la contraction musculaire est démontré, sinon parfaitement élucidé :

réserves glucidiques ou glycogène;

acide créatine-phosphorique ou phosphagène;

enfin des produits intermédiaires liés ou non à leur dégradation :

1) Les produits phosphorés : ester hexose phosphorique, acide pyrophosphorique, ortophosphates.

2) Les Corps créatiniques : Créatine et Créatinine.

3) L'acide lactique.

La teneur du muscle en ces diverses substances est extrêmement variable.

HOUGET a précisé les variations de ces diverses substances pour un même muscle chez divers animaux de même espèce (chez le chien) soumis à un régime alimentaire semblable; voici les chiffres obtenus :

	Chiffres moyens	Variations
Eau	75 gr. 2	
Réducteurs glucidiques ...	380 mgrs	220
Acide lactique	115 —	75
P. Orthophos.	35 —	11
P. Créat. Phos.	28 —	10
Esters hexose-phos.	14 —	7
P. Acido soluble	126 —	18
Graisses totales	3000 —	1000
Acides gras	2000 —	1000
Insaponifiable	178 —	60
P. Lipidique	53 —	6
P. Alcoolique hydrosoluble.	42 —	15
P. total	208 —	25
Urée	44 —	
Créatine	312 —	
Créatinine	25 —	

Trois sortes de substances jouent un rôle impor-

tant dans la contraction musculaire : Les composés phosphorés, le glycogène, le phosphagène.

LES COMPOSÉS PHOSPHORÉS.

La fraction acido-soluble est obtenue par extraction par l'acide trichloracétique. C'est la seule fraction, des composés phosphorés du muscle, qui soit intéressante dans l'étude de la contraction musculaire. Car MEYERHOF, a montré que, après extraction trichloracétique, le phosphore résiduel ne varie pas.

Ce phosphore acido-soluble, comprend d'après cet auteur :

Le phosphore minéral ou orthophosphate.

Le phosphore organique, soit :

— L'ester *hexose phosphorique*, qui est analogue à l'ester hexose phosphorique isolé par HARDEN et YOUNG dans la fermentation alcoolique par la levure de bière; EMBDEN l'identifia sous le nom de lactacidogène et voulut lui faire jouer un rôle important dans la contraction musculaire.

— L'acide pyrophosphorique, identifié par LOHMANN.

— L'acide créatine phosphorique, identifié par FISKE et SUBBAROW, les EGGLETON.

Ces constituants ne formeraient pas la totalité du phosphore acido-soluble pour HOUGET, le reste serait une portion du phosphore lipidique ou d'autres composés phosphoriques encore inconnus.

La fraction alcool-soluble est constituée par l'autre partie non dénaturée du phosphore lipidique.

HOUGET considère que :

la fraction acido-soluble correspond à 60 %.

et la fraction alcool-soluble à 10 ou 18 % du phosphore total.

En outre :

une fraction insoluble dans la Benzine correspond à 5 à 7 % du phosphore total et est encore inconnue.

une fraction soluble dans HCL à 1 % également inconnue est évaluée à 5 à 10 % du phosphore total.

Après les différentes extractions, trichloracétique, alcoolique et chlorhydrique, il reste encore 8 à 10 % du phosphore total non identifié mais que l'on suppose représenter le phosphore de l'acide nucléique.

2°) LE GLYCOGÈNE.

La teneur du muscle en Glycogène est extrêmement variable. Elle dépend du régime alimentaire, de l'état de repos ou de travail musculaire, elle est variable d'un animal à l'autre dans une même espèce, et d'un muscle à l'autre. Chez l'homme, MOSCATI a effectué des dosages de glycogène sur des muscles prélevés au cours d'interventions chirurgicales il a trouvé de 0 gr. 58 à 0 gr. 88 de glycogène pour 100 gr. de tissu frais.

Chez le chien :

0,71 à 1,72 % (HOUGET).

0,42 à 1,30 % (RATHÉRY, KOURILSKY, Mlles GIBERT et LAURENT).

Mais il ne faut pas oublier que chez le même animal et en matière de comparaison, on ne peut tenir compte que des muscles symétriques et homologues. Dans ce cas, RATHERY, Mlles GIBERT et LAURENT trouvent des différences insignifiantes. CAHN et HOUTGET, tout en considérant les teneurs en glycogène des muscles symétriques comparables, trouvent pourtant des variations de 40 %, et d'autre part ces auteurs trouvent des différences suivant le fragment de muscle considéré.

3°) LE PHOSPHAGÈNE.

La teneur du muscle en phosphagène présente les mêmes caractères de variabilité : variabilité pour les animaux de même espèce et variabilité pour les muscles d'un même animal; en particulier, FERDMANN et FEINSCHMIDT, PALLADIN et EPPLEBAUM ont montré que les muscles pâles à contractions rapides sont plus riches en phosphagène que les muscles rouges à contractions lentes.

Par contre les muscles homologues (symétriques) ont des taux de phosphagène comparables, et celui-ci est réparti dans un même muscle, de façon homogène sans qu'intervienne le voisinage du nerf comme l'ont montré les Eggleton.

Glycogène et Phosphagène constituent les deux éléments primordiaux dont le rôle apparaît capital, jusqu'à recherches ultérieures, dans la contraction musculaire.

Leur variabilité est grande. Leur teneur est en rapport semble-t-il avec la fonction du muscle, et leurs variations dépendent de l'intensité du travail du muscle. Mais *leurs variations sont proportionnelles*; MASAYAMA, RIESSER et BRENTANO ont en effet constaté *la constance du rapport Phosphagène-Glycogène* pour les muscles du même animal, sa variabilité avec les individus.

Le rapport Phosphagène-Glycogène serait donc une constante musculaire individuelle et le Phosphagène serait intimement uni au Glycogène, à l'état de complexe (CAHN et HOUGET).

CHAPITRE II

ELIMINATION URINAIRE DES CORPS CREATINIQUES EN RAPPORT AVEC LE DEVELOPPEMENT MUSCULAIRE ET LA TENEUR DU MUSCLE EN CORPS CREATINIQUES

Etant donné la richesse relative des muscles en Corps Créatiniques, il était naturel de se demander s'il existait un rapport entre les variations de la Créatininurie, seule physiologique, et les variations de la Créatine musculaire.

LA CREATININURIE

FOLIN a établi que la Créatininurie est une grandeur constante individuelle.

CRÉATINURIE ET POIDS.

Il a voulu, tout d'abord rattacher les variations de la Créatininurie des divers sujets aux variations du poids.

Le coefficient :
$$\frac{\text{Créatininurie par 24 heures}}{\text{Poids}}$$
 serait constant.

SCHAFER a proposé un coefficient semblable :

N. Créatininurique par 24 Heures

Poids

CRÉATININURIE ET CORPS CRÉATINIQUES MUSCULAIRES.

Mais cette loi s'étant avérée fausse et en particulier ne rendant pas compte de façon absolue des divergences de la Créatininurie chez l'enfant et chez l'homme, FOLIN a émis l'hypothèse que la Créatininurie mesurait le protoplasme actif.

Et on a particulièrement étudié les rapports de la Créatininurie avec les variations des Corps Créatiniques musculaires.

L'hibernation a pour conséquence chez la marmotte une diminution du glycogène musculaire (Claude BERNARD), du phosphagène musculaire (FERDMANN et FEINSCHMIDT).

La Créatininurie n'a pas été étudiée dans cette circonstance.

De *l'entraînement sportif* résulte au contraire, une augmentation non seulement de la masse musculaire, mais aussi des teneurs du muscle en glycogène (EMBDEN et HABS) et en créatine totale : créatine libre + créatine combinée (PALLADIN et FERDMANN) et en phosphagène (FERDMANN et FEINDSCHMIDT).

Dans ces conditions, la Créatininurie présente des variations.

D'APRÈS BURGER, HOGSON et LEWIS, le coefficient de

Créatininurie par kg., habituellement inférieur au coefficient moyen de l'homme, peut l'égaliser chez les femmes sportives.

Mais CARPENTIER et BRIGAUDET n'ont pas observé de modifications du coefficient Créatininurique en rapport avec l'entraînement musculaire.

D'autre part si MYERS et FINE, BURGER, considéraient la Créatininurie liée au taux de Créatine musculaire, CHANUTIN et KINARD, procédant chez le chien, le rat, et le cobaye, n'obtiennent pas les mêmes conclusions.

D'ailleurs, il faut remarquer que les variations de la Créatine musculaire sont bien moindres que celles de la Créatininurie.

CREATINURIE

On s'est posé la même question au sujet de la Créatinurie; celle-ci ne s'observant, dans les conditions physiologiques normales, que chez l'enfant et chez certaines femmes, on s'est demandé si son existence n'était pas le fait du moindre développement musculaire de ces sujets.

Or HOGSON et LEWIS ont constaté la présence de créatine urinaire aussi bien chez les femmes athlétiques que chez les autres

CONCLUSION

Glycogène et Phosphagène varient parallèlement dans les circonstances qui modifient la masse musculaire, diminuant dans l'hibernation et augmentant après un entraînement sportif.

L'élimination urinaire des Corps Créatiniques, qui n'est pas modifiée par l'entraînement sportif, semble être indépendante et du développement musculaire et de la richesse musculaire en Créatine.

CHAPITRE III

BIOCHIMIE DU MUSCLE

La Biochimie du Muscle comprend l'étude des modifications chimiques :

- d'un extrait de muscle,
- d'un muscle isolé, excité électriquement,
- d'un muscle perfusé.

Les deux premières études portent sur les muscles des vertébrés à sang froid ou poikilothermes (grenouille). La dernière peut être effectuée sur des vertébrés à sang chaud ou homéothermes (chiens).

Pendant longtemps, à la suite de l'expérience célèbre de Claude BERNARD, on a considéré la contraction musculaire comme liée à la transformation du Glycogène en acide lactique.

Récemment le mécanisme de la Glycogénolyse a été précisé et identifié à celui de la fermentation alcoolique.

D'autre part, la découverte du Phosphagène a permis d'associer à la Glycogénolyse, une série d'autres phénomènes chimiques particulièrement importants.

Enfin déjà on commence à entrevoir le rôle possible d'autres substances : Protides et Lipides.

Les étapes de nos connaissances actuelles sont mar-

quées par les découvertes : par EMBDEN, de l'*ester hexosephosphorique*, chaînon intermédiaire entre le Glycogène et l'acide lactique; par LOHMANN, de l'acide *adénylpyrophosphorique*; enfin par FISKE et SUBBAROW et par les Eggleton en 1927, du *phosphagène* ou *acide créatinephosphorique*.

GLYCOGENOLYSE

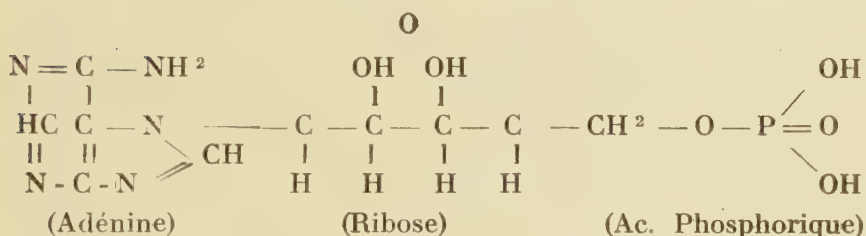
Claude BERNARD avait montré que l'extrait aqueux de muscle de lapin était capable de transformer fermentairement les Hydrates de Carbone en acide lactique. Ce même phénomène peut s'observer sur le muscle vivant au cours de perfusions de muscle par des solutions sucrées. Il y a consommation des différents Hydrates de Carbone : Glucose, Galactose à un degré moins élevé, (Noël FIESSINGER, Henri BÉNARD et F. P. MERKLEN).

MEYERHOF et ses élèves, en particulier LOHMANN, se sont attachés à l'étude des réactions intermédiaires de cette transformation. Ils ont montré l'identité aussi bien de composition que d'action de l'extrait fermentaire de muscle et de l'extrait de levure, étudié par BUCNER, HARDEN et YOUNG.

Ces extraits contiennent deux ferments : L'un, thermolabile et non dialysable, est précipitable par l'alcool, l'acétone. Sa constitution chimique est encore inconnue. L'autre ferment est thermostable, c'est l'acide adénylpyrophosphorique. Son identification a été acquise en plusieurs étapes : MEYERHOF et MEYER

démontrent le rôle des Phosphates. Puis LOHMANN, en même temps que FISKE et SUBBAROW, isole en 1929, de l'extrait de muscle, l'acide adénylpyrophosphorique, analogue à l'acide adénylique, dont EULER et MYRBACK avaient démontré la nécessité de la présence dans la fermentation alcoolique. Enfin LOHMANN, en 1931, démontre le rôle des sels de magnésium.

La constitution de l'acide adénylpyrophosphorique, d'après LEVENE, serait :



HYDROLYSE DU PHOSPHAGÈNE.

Le rôle joué par la Créatine avait déjà été soupçonné, mais le Phosphagène extrêmement labile en présence d'un acide se trouvait détruit au cours de la désalbumination de l'extrait musculaire.

Une fois son existence reconnue, l'importance du Phosphagène s'avère rapidement très grande, grâce aux travaux des écoles de PALLADIN et de MEYERHOF.

D'abord discuté (DULIÈRE), son rôle est bien démontré par les expériences de LUNSGAARD : au cours d'intoxication par des sels halogénés de l'acide acétique, bien que la formation de l'acide lactique soit entravée, le muscle reste excitable, du moins tant qu'il con-

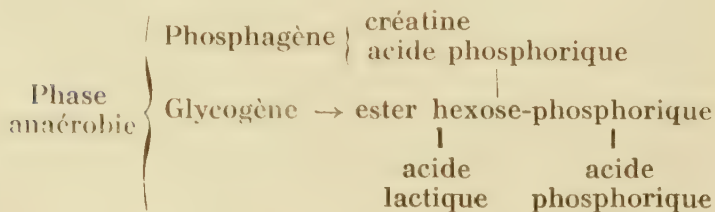
serve du Phosphagène. Dans ces conditions, en effet, le phosphagène hydrolysé ne peut effectuer sa resynthèse, celle-ci étant assurée par la Glycolyse

Ces diverses acquisitions chimiques, jointes aux études énergétiques, effectuées surtout par HARTREE et HILL, permettent de résumer ainsi le mécanisme de la contraction musculaire.

UNE PREMIÈRE PHASE ANAÉROBIE, dont le *premier temps* est la *scission du phosphagène* en Créatine et en acide phosphorique, réaction exothermique, dont le dégagement de chaleur assure l'énergie nécessaire à la contraction. Dans un *deuxième temps*, l'acide phosphorique fournit avec le Glycogène les *esters hexose mono et diphosphorique* : ces esters se scindent en *acide lactique* et *acide phosphorique*, réaction exothermique, permettant la resynthèse de l'acide créatine-phosphorique.

La transformation du Glycogène en hexose phosphate et celle de l'hexosephosphate en acide lactique est le fait d'une diastase dont le coferment est l'*adénylpyrophosphate de Magnésium*.

Dans une DEUXIÈME PHASE AÉROBIE, une partie de l'acide lactique est comburée (1/5 environ), les 4/5 étant resynthétisés en Glycogène.



Phase { $1/5$ acide lactique + $O \mapsto CO^2 + H^2O$
aérobie { $4/5$ acide lactique $\rightarrow$ Glycogène

Pour LOHMANN, le phénomène initial serait l'hydrolyse du coferment, acide adénylpyrophosphorique, précédant immédiatement celle du Phosphagène, de même que sa resynthèse précède la reformation de celui-ci.

CHAPITRE IV

LE TRAVAIL MUSCULAIRE

Nos connaissances actuelles sur la biochimie du muscle, telles que nous les avons exposées, ont été acquises essentiellement par l'étude des phénomènes chimiques qui se déroulent au cours de la contraction d'un muscle isolé, ou même plus simplement au sein du système fermentaire constitué par un extrait de muscle.

Elles ont été confirmées par la transposition à l'organisme vivant de cette étude « *in vitro* », avec cette réserve toutefois, que les phénomènes observés ne reproduisent plus uniquement la biochimie musculaire, mais les effets de la répercussion réciproque des fonctionnements du muscle et de l'organisme.

L'étude du travail musculaire chez l'homme est réduite à l'exploration électrique (électromyogramme et chronaxie), ou à l'investigation chimique du sang et des urines.

Chez l'animal, elle peut être utilement complétée par les prélèvements d'organes, en particulier muscle et foie. Voici le type d'une expérimentation animale réalisée par HOUGET chez le chien : il étudie un tra-

vail musculaire violent, électriquement provoqué : 2 secousses musculaires maxima par seconde pendant 2 heures. Les prélèvements portent avant et après l'expérience sur le foie, les muscles homologues, le sang.

VARIATIONS DE LA COMPOSITION DES TISSUS

GLYCOGÈNE.

A la suite de Claude BERNARD, de nombreux auteurs ont montré que le travail musculaire s'accompagnait d'une *chute de glycogène musculaire et hépatique*.

ACIDE LACTIQUE.

Contrairement à ce qui concerne le glycogène les opinions *divergent* sur le sort de l'acide lactique, qui serait augmenté de façon constante pour les uns (MEYERHOF et MEYER, BEATTIE, MILROY, PALLADIN), irrégulière pour d'autres (IRVING, EMBDEN, SCHMITZ et MEINCKE, EMBDEN et YORK), diminuée même (CAHN et HOUGET).

PHOSPHAGÈNE ET CRÉATINE.

FISKE et SUBBAROW, PALLADIN, CAHN et HOUGET, concluent à la *diminution*, voire la disparition presque totale du phosphagène musculaire après un travail prolongé.

Au cours du repos, le phosphagène se reconstitue

(FISKE et SUBBAROW). D'une façon analogue, MOSCHINI chez la grenouille, PALLADIN et Mlle SIGALOVA, chez le lapin et le cobaye, ont constaté une augmentation de la teneur en phosphagène des muscles mis au repos par la section du nerf afférent, mais encore excitables directement et non dégénérés.

Créatine. Dans cette dernière expérience, l'augmentation du phosphagène se fait aux dépens de la créatine libre, si bien que *le taux de créatine totale ne varie pas.*

L'ACIDE ADÉNYLPYROPHOSPHORIQUE :

D'après CAHN et HOUGET, l'acide adénylpyrophosphorique ne varie pas au niveau du foie, mais présente au niveau du muscle, contrairement aux résultats de DAVENPORT, DIXON et RANSON, une *diminution* souvent importante.

L'ESTER HEXOSE PHOSPHORIQUE :

d'après ces mêmes auteurs, peut présenter une *augmentation* de son taux de concentration.

ORTHOPHOSPHATES :

Tous les auteurs ont constaté, au cours du travail musculaire, une *augmentation* importante de la teneur des muscles en orthophosphates, la *teneur du phosphore total restant fixe.*

LIPIDES.

CAHN et HOUGET observent une diminution régulière,

mais faible, de la teneur du muscle en lipides phosphoriques, une augmentation des lipides et lipides phosphoriques au niveau du foie.

PROTIDES :

CAHN et HOUGET font remarquer que la richesse des tissus en protides rend impossible l'appréciation des variations de ceux-ci.

En résumé : le travail musculaire s'accompagne de façon constante :

1°) d'une diminution du glycogène musculaire et hépatique.

2°) d'une diminution de phosphagène musculaire.

3° d'une augmentation des orthophosphates musculaires.

4°) Le taux de créatine totale et de phosphore total reste fixe.

Quant aux produits intermédiaires, acide adénylpyrophosphorique, esterhexosephosphorique, acide lactique, étant donné le caractère réversible de leur formation, il n'est pas surprenant que les résultats divergent, dans l'appréciation de leurs variations au cours du travail musculaire.

VARIATIONS DE LA COMPOSITION SANGUINE ET URINAIRE AU COURS DU TRAVAIL MUSCULAIRE.

La GLYCÉMIE ne varie pas dans un sens constant, après un effort musculaire. Cependant l'*hypogly-*

cémie est le plus souvent observée (HOUGET) et peut être assez importante pour provoquer des accidents cliniques (SIGWALD). L'hyperglycémie a été également rencontrée, l'élévation du taux de glycémie pouvant atteindre 45 cgrs (PARTURIER, FAUQUE et MAN-CEAU).

ACIDE LACTIQUE.

Le travail musculaire s'accompagne d'une formation exagérée d'acide lactique et on a pu ainsi signaler de la *lactacidurie* surtout importante après un travail bref (RESTNITCHENKO et KOSMIN). D'autre part, il existe une *hyperlactacidémie secondaire à l'effort*. Celle-ci a été étudiée en fonction de la qualité de l'effort.

C'est ainsi qu'il conviendrait de distinguer le travail bref et intense où l'hyperlactacidémie survit à l'effort, atteignant son taux maxima après la fin de celui-ci; et d'autre part l'effort modéré et durable au cours duquel la lactacidémie atteint rapidement sa valeur maxima pour redevenir normale à la fin de l'effort (BANG). La répétition de l'exercice musculaire, enfin, s'accompagne d'une diminution progressive de l'amplitude des variations de la lactacidémie, pour entraîner finalement une hypolactacidémie durable. (WLADIMIROV, DMITRIEW, OURISON).

L'hyperlactacidémie de l'effort a également été étudiée parallèlement à l'augmentation de consommation d'oxygène. Malgré les premiers travaux de HILL, LONG et LUPTON, on doit admettre que l'hyper-

lactacidémie survit à celle-ci. La resynthèse de l'acide lactique dans l'organisme vivant s'effectue donc de façon plus économique que dans le muscle isolé, grâce à la participation du foie dans cette opération (GOLLWITZER-MEIER et SIMONSON; CORDIER et MAGNE).

PHOSPHAGÈNE, CRÉATINE ET CRÉATININE.

a) Les taux de *phosphagène* sanguin sont trop minimes pour que ses variations puissent être appréciées (HOUGET) au cours du travail.

b) La créatininurie de 24 heures n'est pas modifiée par le travail musculaire (HÉDON); mais celui-ci entraîne une *hypercréatininurie immédiate*, suivie d'une hypocréatininurie compensatrice (SCHULZ, CARPENTIER et BRIGAUDET). Cette hypercréatininurie est proportionnelle à l'intensité de l'effort (NITZESCO et GONTZEA, BUBANI, SCHULUTKO), et pour certains est liée à des facteurs individuels : inversement proportionnelle à l'entraînement (BUBANI). D'après ce dernier auteur l'hypercréatininurie de l'effort serait précédée par un premier stade de créatinurie.

c) La *créatininémie totale* (créatine + créatinine) est *augmentée* (HOUGET). Cette augmentation semble porter sur la créatininémie et la créatinémie qui sont respectivement doublées (tableau N° 9 du travail d'HOUGET).

La *Créatinémie*, fixe pour GEMMIL et RIBÉRIO, augmenterait, mais de façon transitoire pour d'autres

auteurs (KACL, PLANET et CARDOSO, NITZESCO et GONTZEA).

CAHN et HOUGET ont retrouvé cette augmentation de l'urée dans le foie, mais surtout marquée au niveau du muscle. Ils en déduisent que le muscle est capable d'utiliser directement les protides. Cependant les expériences d'hépatectomie de MANN et MAGATH, comme les perfusions de muscles et de foie de Noël FIESSINGER démontrent le rôle exclusif du foie dans l'urécopoïèse : la formation d'urée constatée au cours de perfusion de foie (Noël FIESSINGER, Henri BÉNARD, GADJDOS et DERMER) n'est pas observée dans les perfusions de muscles par le glyocolle (Noël FIESSINGER et Henri BÉNARD).

LIPIDES.

CAHN et HOUGET ont constaté l'augmentation des lipides, des lipides phosphoriques et des acides gras. De la comparaison de cette hyperlipidémie avec l'augmentation des lipides hépatiques, ces auteurs concluent que le travail musculaire s'accompagne d'une dégradation des lipides musculaires. Si celle-ci ne peut être mise directement en évidence au niveau du muscle, c'est qu'elle y est masquée par un apport considérable de graisses de l'organisme, dont est témoin l'augmentation des lipides sanguins et hépatiques.

PHOSPHATES.

Le travail musculaire s'accompagne d'une *augmentation modérée des orthophosphates sanguins* (PLANET et CARDOSO, CAHN et HOUGET, CUTHBERTSON, SKAZALL).

En ce qui concerne la phosphaturie, il semble que là encore il convienne de distinguer (WILSON, HARVARD et REY, RESNITCHENKO et KOSMIN) le travail court et intense pouvant s'accompagner d'un accroissement de la phosphaturie (EMBDEN et GRAFET) et le travail prolongé sans influence sur la phosphaturie (PETTENKOFFER et VOIT, KLEITMANN); la phosphaturie peut même diminuer au début du travail pour n'augmenter qu'après la fin de l'effort (HARTMANN, SKAZALL).

AZOTE TOTAL. URÉE.

VOIT et PFLUGER ont montré sur des animaux maintenus en équilibre azoté que *l'excrétion de l'azote total et de l'urée est augmentée* au cours du travail musculaire. Bien que, pour leur interprétation, on doive faire intervenir la réduction de la sécrétion urinaire liée à l'effort (CHAILLEY-BERT), il semble que ces résultats constituent une preuve de la participation des protéides au travail musculaire.

De même la plupart des auteurs ont observé une *augmentation* légère, mais constante, de *l'urée sanguine*.

MODIFICATIONS ELECTRIQUES.

Le travail musculaire *augmente la chronaxie* de 2 à 3 fois sa valeur normale, comme l'a bien montré Henri LAUGIER au cours de nombreuses expériences.

La fatigue diminuerait la chronaxie dans les 10

premières minutes (VIZIANO) avant que se produise le phénomène inverse.

Sur les *électromyogrammes*, le rythme de PIPER n'est pas modifié (50 ondes diphasiques par seconde environ), mais l'amplitude des oscillations peut diminuer avec la fatigue (BOURGEOIS).

CONCLUSION.

La biochimie du travail musculaire de l'organisme vivant est infiniment plus complexe que la biochimie de la contraction du muscle isolé. On doit considéré :

— *Un métabolisme protéique et lipidique*, encore obscur, où intervient, à côté du muscle, le foie.

— *Un métabolisme glucidique*, dont les diverses opérations sont actuellement bien connues. La glycogénolyse, la resynthèse de l'acide lactique s'opèrent au niveau du muscle et du foie. Les variations sanguines de la Glycémie et peut-être de l'acide lactique, sont donc le reflet du couple hépato-musculaire, ce qui explique la divergence des résultats constatés : tantôt hyperglycémie, tantôt hypoglycémie, selon la charge en glycogène du foie.

— *Un métabolisme créatinique enfin*, qui peut se résumer ainsi :

Diminution du phosphagène musculaire.

Augmentation passagère de la créatinémie et de la créatininémie.

Augmentation transitoire, mais constante, de la créatininurie et peut-être dans certains cas, apparition de créatinurie.

On doit admettre que le foie intervient également, bien qu'à un moindre degré, dans le métabolisme des corps créatiniques, comme dans le métabolisme des hydrates de carbone.

Les variations des corps créatiniques urinaires de préférence à celles de la glycémie ou de la lactacidémie, sont les témoins des phénomènes chimiques qui se déroulent dans le muscle, au même titre que les modifications de la chronaxie.

CHAPITRE V

METABOLISME DES CORPS CREATINIQUES ET MUSCLE

L'étude du muscle éclaire singulièrement le métabolisme créatinique.

Dans le muscle le phosphagène existe étroitement lié au glycogène. Ces deux corps présentent des variations parallèles au cours de la contraction musculaire.

PHOSPHAGÈNE ET CONTRACTION MUSCULAIRE.

COMPLEXE GLYCOGÈNE-PHOSPHAGÈNE.

La créatine musculaire existe à l'état libre, où à l'état d'association avec l'acide phosphorique : phosphagène. Avec l'entraînement musculaire, la créatine à l'état libre et surtout à l'état de phosphagène augmente (PALLADIN).

Dans les conditions physiologiques habituelles, le rapport : $\frac{\text{phosphagène}}{\text{glycogène}}$, serait remarquablement

constant chez un même individu, pour les divers muscles, malgré les variations en glycogène de ces muscles.

Dans les conditions pathologiques telles que le jeûne, les intoxications par l'adrénaline, la tétra-hydro-naphtylamine, la caféine (MASAYAMA, RIESSER et BRENTANO), ce rapport diminue par chute plus importante du glycogène.

Le phosphagène existerait sous forme d'un complexe avec le glycogène, ce complexe glycogène-phosphagène étant en état de contrainte, l'association des deux molécules étant réalisée par les valences de coordination (CAHN et HOUGET).

PHOSPHAGÈNE ET TONUS MUSCULAIRE.

Le rôle de la créatine musculaire dans le tonus musculaire est rien moins que démontré. On a voulu, de façon un peu simpliste, opposer d'une part la fonction tonique, réglée par le système sympathique, assurée par le sarcolemme, avec un métabolisme spécialisé : créatinique. D'autre part la fonction clonique commandée par le système nerveux central, avec sa différenciation histologique fibrillaire et son métabolisme spécial glucidique. Or tandis que les expériences de FOIX et BERGERET démontraient le rôle secondaire de l'innervation sympathique dans le tonus musculaire, LAPICQUE a prouvé sa participation dans la contraction. En outre le phosphagène est surtout abondant dans les muscles pâles, à contraction rapide. Il semble que l'on doive distinguer

les muscles pâles, très riches en myofibrilles et en phosphagène, et les muscles rouges, moins riches en phosphagène, à contraction lente, à myofibrilles réparties en îlots.

PHOSPHAGÈNE ET CHRONAXIE.

Il existe entre la chronaxie et les propriétés du phosphagène musculaire un lien étroit. La chronaxie dépend de la vitesse d'hydrolyse de celui-ci (NACHMANSON, MEYERHOF). *Le phosphagène, étroitement lié au glycogène dans le muscle, joue un rôle capital dans la contraction musculaire.*

CYCLE DE LA CREATINE AU COURS DU TRAVAIL MUSCULAIRE.

La contraction musculaire est marquée par la scission, suivie d'une resynthèse du phosphagène.

Le travail musculaire s'accompagne d'hypercréatinémie.

La créatininurie est indépendante de la richesse des muscles en créatine totale, indépendante du développement musculaire, mais elle est influencée par le travail musculaire.

Il est donc avéré que dans les conditions physiologiques normales, le travail musculaire s'accompagne d'une libération de créatine, d'une élimination urinaire de Créatinine.

On peut facilement conclure que la Créatinine urinaire provient de la créatine musculaire.

Deux points restent à fixer :

1°) la créatine peut-elle être directement éliminée. Les recherches ont été effectuées chez les adultes normalement acréatinuriques, et n'ont porté que sur l'analyse de la créatinine. Il est permis de penser que chez des sujets créatinuriques, la créatinurie doit être augmentée par le travail musculaire, comme le fait a été constaté par BUBANL.

Faute de recherches plus étendues, l'existence d'une élimination urinaire de créatine après le travail ne reste qu'une hypothèse.

2°) où s'effectue la transformation de créatine en créatinine : foie, muscle, rein ?

Là encore, les faits manquent. D'une constatation unique d'hypercréatininémie, faite par HOUGET, il est permis de penser que la transformation se fait avant la traversée rénale; de l'hypercréatinémie, on peut également déduire qu'elle se produit après le muscle, peut-être au niveau du foie.

Mais faute d'autres documents sur les modifications de la créatininémie au cours du travail, *on ne peut situer le siège exact de la transformation de la créatine en créatinine.*

TROISIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE DE LA CREATINURIE

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Nous avons cherché à préciser les conditions pathologiques de la créatinurie.

Parmi un grand nombre de sujets adultes normaux ou atteints d'affections diverses, nous n'avons observé la créatinurie spontanée que dans trois cas : état gravidique, leucémie myéloïde, maladie de Basedow.

Nous avons fait une étude systématique chez trois catégories de malades : cardiaques, hépatiques, musculaires.

Nous avons trouvé une créatinurie modérée et in-

constante dans les deux premiers groupes, une créatinurie massive et constante dans les atrophies musculaires.

Nous avons enfin recherché s'il existait un lien entre le trouble créatinique et un trouble musculaire hydrocarboné. Dans ce but, nous avons utilisé l'insuline : à faibles doses et associées au glucose d'une part, à doses massives avec production d'accidents nerveux d'autre part.

Notre étude comprend donc deux parties :

1°) L'étude chez les affections cardiaques, hépatiques et musculaires, de la créatinurie spontanée et de ses variations sous l'influence du glucose associé à l'insuline à faible dose (10 unités).

2°) L'étude de l'élimination urinaire créatinique au cours d'une série de chocs insuliniques dans la thérapeutique de déments précoces non diabétiques.

CHAPITRE II

METABOLISME CREATINIQUE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

La Biochimie du myocarde est une acquisition récente de la pathologie. Elle a d'abord été étudiée dans un but pathogénique au cours de certaines insuffisances cardiaques d'étiologie indéterminée et sans altération anatomique importante, comme les hypertrophies primitives du cœur décrites sous le nom de myocardie par LAUBRY et ESMÉIN en 1915.

Puis, dans un but d'exploration fonctionnelle du tonus du myocarde, on a proposé l'étude de certaines modifications sanguines pour suppléer à l'électrocardiogramme qui ne renseigne que sur l'excitabilité de la fibre cardiaque.

De ces diverses connaissances acquises par les méthodes biochimiques, on a même essayé d'instituer une thérapeutique rationnelle de l'insuffisance cardiaque.

On a donc été amené à étudier le calcium (LAUBRY et WALSER), le glutathion (L. BINET), mais surtout les Hydrates de Carbone.

METABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE ET MYOCARDE.

Le muscle cardiaque, comme les muscles squelettiques, est riche en glycogène (1 à 3 %). Celui-ci est réparti de façon inégale, localisé électivement dans la région atrio-ventriculaire (MONCHEBERG, LOEPER et LEMAIRE). Le glycogène est nécessaire à la contraction cardiaque : la pyaline ou des excitations prolongées, en épuisant le glycogène cardiaque, provoque des troubles du rythme et l'arrêt du cœur (CARDOT et BINET, LOEPER et LEMAIRE, LOEPER et MOUGEOT).

Dans ces conditions l'addition de glucose et surtout de glucose et d'insuline associés renforcent les contractions cardiaques et semblent reconstituer la charge du myocarde en glycogène.

Ces diverses données expérimentales ont été à la base du traitement glucose-insuline de l'insuffisance cardiaque. A la suite des premiers essais de OSATA en 1926, de nombreux auteurs ont signalé l'efficacité de cette thérapeutique.

D'autre part, dans le domaine clinique, on a essayé d'attribuer à un trouble du glycogène cardiaque, certaines insuffisances myocardiques, en particulier celle liée à la thyrotoxicose, qui s'accompagne de disparition du glycogène hépatique, musculaire et cardiaque.

Enfin l'étude de l'hyperlactacidémie consécutive à un effort déterminé est proposée comme épreuve d'exploration fonctionnelle de la fibre cardiaque, par

MEAKINS et LONG. Après ceux-ci, nombreux sont ceux qui constatent, au cours de l'insuffisance cardiaque, une exagération de l'hyperlactacidémie physiologique au cours de l'effort, et surtout un retard dans le retour au taux normal de la lactacidémie. Cette hyperlactacidémie n'est pas due à l'asphyxie tissulaire par manque d'oxygène, car le sang artériel des cardiaques est saturé en oxygène (DAUTREBANDE, VAN SLYKE, HENDERSON); mais elle est liée à un défaut de resynthèse de l'acide lactique, comme le prouve la persistance anormale du lactate de soude injecté par voie veineuse chez des sujets cardiaques (PERGER). Ce défaut de resynthèse serait dû à une mauvaise utilisation de l'oxygène par le muscle, qui, ainsi, serait incapable de transformer l'acide lactique en glycogène (EPPINGER). Quel que soit l'intérêt théorique de cette épreuve fonctionnelle du cœur, on peut mettre en doute son caractère pratique, en raison des critiques soulevées par les techniques de dosage de l'acide lactique.

2°) METABOLISME DES CORPS CREATINIQUES ET MYOCARDE.

Le muscle cardiaque contient de la Créatine, dont les 3/4 sont à l'état de phosphagène. La Créatine cardiaque n'est pas répartie de façon homogène : elle prédomine au niveau des ventricules, et surtout au niveau du ventricule gauche (VOLLMER et CONSTABEL). Cette prédominance, qui peut atteindre chez

l'homme 30 %, est maxima à l'âge moyen de la vie (SEECOF).

CLARK et les EGGLETON ont démontré le rôle du phosphagène dans la contraction cardiaque.

La Créatine et surtout la Créatinine renforcent et ralentissent les contractions cardiaques (CASTAGNA).

En pathologie cardiaque, les corps créatiniques ont été peu étudiés.

BOHN, FRIEDSAM et HALM constatent chez « les hypertendus pâles » sans décompensation cardiaque, une diminution de ce qu'ils appellent la Créatine vraie du sang (celle-ci représente le 1/3 du chiffre de la Créatinémie donné comme normal). Ce fait, lié à l'absence d'hyperlactacidémie après injection d'adrénaline, est interprétée par ces auteurs comme un trouble de la vascularisation musculaire, et confirme la théorie de « l'hypertension pâle » de VOLHARD.

S'inspirant des idées de BRENTANO, qui rattache la Créatinurie spontanée à un trouble portant sur le glycogène musculaire, KINDLER, constate chez des sujets atteints de cardiopathies, une Créatinurie importante comprise entre 65 et 400 mgr. ‰ à la période de décompensation cardiaque, et disparaissant avec l'amélioration clinique. Pour cet auteur d'ailleurs, la Créatinurie spontanée des cardiaques n'est pas un phénomène spécifique, mais banal dans toute anoxémie.

Enfin, la Créatine du muscle cardiaque a été dosée

par BODANSKY à l'autopsie de trois cents sujets de 1 à 90 ans, morts d'affections diverses. Il a trouvé, pour 100 gr. de muscle, des chiffres compris entre 38 et 295 milligrammes, le chiffre moyen étant 159 mgr. 2, sans que l'on puisse établir de relation entre le taux de créatine cardiaque et la cause de la mort. Toutefois, le lien entre la thyréotoxicose cardiaque et la teneur de ce muscle en Créatine semble être bien démontré par toute une série de recherches expérimentales faites par BODANSKY en collaboration avec PILCHER et DUFF. Les injections répétées de thyroxine chez l'animal provoquent, parallèlement à la chute du glycogène, une diminution importante de la Créatine cardiaque. L'arrêt de l'intoxication est suivi d'une réapparition de la Créatine, qui reprend son taux antérieur, tandis que s'effacent les lésions anatomiques et disparaissent les signes cliniques. Les jeunes animaux, comme les animaux en état de gestation, résistent mieux à l'intoxication thyroïdienne expérimentale que les sujets adultes habituels; en particulier, ils ne présentent pas de perte du poids, cependant le taux de leur Créatine cardiaque subit une diminution comparable, en même temps que leur cœur s'hypertrophie. Ces intéressants faits expérimentaux sont à rapprocher de la créatinurie spontanée de l'hyperthyroïdie humaine (maladie de Basedow) et permettent de concevoir, sous un jour nouveau, la pathogénie des troubles cardiaques de la thyréotoxicose.

Nous avons étudié, chez des sujets atteints d'insuffisance cardiaque, d'étiologie et de gravités diverses, l'élimination urinaire des corps créatiniques. En outre, nous avons recherché la relation existant entre le métabolisme créatinique et celui des Hydrates de Carbone.

M. le Pr. Noël FIESSINGER a mis au point dans son service, avec son élève BIRON, une épreuve de traversée des Hydrates de Carbone, destinée à étudier de façon presque élective le muscle et consistant en une injection intra-veineuse lente (une demi-heure) de 100 cc³ de sérum glucosé hypertonique à 30 %. Dans ces conditions :

— L'hyperglycémie consécutive est modérée, elle n'atteint un taux élevé que chez les sujets ayant une néphrite.

— La glycosurie s'observe de façon tout à fait exceptionnelle.

Nous avons associé à l'injection glucosée une injection sous-cutanée de 10 unités d'insuline.

Nous avons dosé les corps créatiniques urinaires avant les injections et 1 heure après le début de celles-ci.

Nous avons eu soin de ne tenir compte que des dosages faits en période d'apyrexie, l'hyperthermie étant un facteur d'hypercréatininurie et de créatinurie (KAYSER). D'autre part, nos malades étaient soumis à un régime non carné, lacté intégral ou lacto-végétarien. Cette dernière notion est importante dans l'appréciation des chiffres de Créatinurie. Car si la

Créatinine urinaire n'est pas influencée par la nature du régime alimentaire, et si les adultes normaux, même avec un régime carné sont acréatinuriques, la créatinurie spontanée est évidemment influencée par l'apport en Créatine.

OBS. I. — *Insuffisance mitrale non décompensée.*

Mme Bre, 50 ans, entre le 16 janvier 1937 pour une épistaxis.

ANTÉCÉDENTS : Depuis sa ménopause, il y a 3 ans, elle présente de la dyspnée d'effort et de l'œdème malléolaire vespéral. Deux crises de dyspnée nocturne ont nécessité déjà des hospitalisations antérieures.

EXAMEN : *le 16 janvier.*

Cœur : souffle systolique apexien, irradiant vers l'aisselle.

T. A. 17-10.

Pouls irrégulier, non accéléré.

Electrocardiogramme : prépondérance ventriculaire gauche. Inversion de Ten D₁, D₁₁. Arythmie complète.

Râles bronchitiques diffus dans les deux champs pulmonaires.

Absence d'œdème.

Diurèse : 1,250 à 1,500. Absence d'albumine.

Evolution : Après une cure digitalique, de 5 gouttes par jour pendant 10 jours, la recherche des corps créatiniques dans les urines, montre : *le 26 janvier :*

Créatinine par 24 heures	1.000 ¹
Créatinine ^o / ₀₀	1.250
Créatine	0

En résumé, insuffisance mitrale non décompensée : *Acréatinurie.*

(1) Tous les chiffres sont exprimés en milligrammes pour un litre d'urine ou pour 24 heures.

OBS. II. — *Pleurésie cardiaque avec insuffisance cardiaque réductible.*

Mme Die, entre le 3 décembre 1936 pour une nouvelle crise hyposystolique.

ANTÉCÉDENTS : La première crise date de décembre 1935 et a provoqué l'arrêt du travail. Depuis, elle a fait plusieurs séjours dans le service pour des œdèmes des membres inférieurs et de la dyspnée, troubles rapidement améliorés par la ponction évacuatrice d'une pleurésie gauche récidivante.

EXAMEN : le 3 décembre.

Cœur : souffle systolique apexion. Tachyarythmie.

T. A. : 15-10.

Artères scléreuses.

Electrocardiogramme : T aplati en D₁, D₁₁.

Arythmie complète.

Epanchement pleural gauche abondant à formule mixte, renfermant 20 gr. d'albumine par litre.

Diurèse : 200 cc., présence d'albumine. Urée sanguine : 0 gr. 60.

EVOLUTION : Une ponction évacuatrice de 600 cc. suivie d'une cure digitale, améliore la diurèse, qui passe de 250 cc. à 500 cc. Le 8 décembre, une injection combinée de sérum glucosé et d'insuline est suivie d'une augmentation de la diurèse de 500 cc. à 1 litre. Corps.

Créatiniques urinaires :

(le 8 décembre).

Créatinine par 24 heures 700

Créatine — — 0

On pratique des injections combinées de glucose-insuline

Avant Créatinine ‰ : 1400 Créatine ‰ : 0

Après Créatinine ‰ : 1200 Créatine ‰ : 0

L'amélioration clinique continue; mais le 7 janvier 1937, hémiplegie gauche avec coma, mort en quelques heures avec un clocher thermique à 40.

AUTOPSIE :

Cœur : Ventricule gauche hypertrophié avec athérome de

la valvule mitrale; absence d'endocardite; oreillette droite dilatée.

Poumons : petits foyers hémorragiques à la base pulmonaire droite; pas d'infarctus.

Foie : Indemne.

Reins : Scléreux.

En résumé : insuffisance mitrale athéromateuse, participation rénale légère, arythmie complète, pleurésie gauche, poussée d'hyposystolie réductible.
Acréatinurie.

OBS. III. — *Aortite syphilitique.*

M. Fou, 66 ans, entre le 21 novembre 1936, en proie à un accès de dyspnée nocturne, du type « Asthme cardiaque ».

ANTÉCÉDENTS : Professeur de culture physique, il doit changer de profession, à la suite de troubles cardiaques survenus, en 1907. L'aortite actuelle est constatée, sans insuffisance cardiaque, en mai 1936, à l'occasion d'une paralysie du nerf moteur oculaire commun gauche.

EXAMEN : (le 21 novembre).

Cœur : double souffle de la base.

T. A. : 18-10.

Pouls : entre 60 et 70, irrégulier.

Electrocardiogramme : Arythmie complète avec quelques extrasystoles ventriculaires.

Dans les deux champs pulmonaires, râles diffus, sibilants et sous-crépitaux; expectoration mousseuse abondante.

Foie modérément hypertrophié, indolent.

Absence d'œdèmes.

Diurèse : 1 litre, présence d'albumine. Urée sanguine : 0 gr. 60.

On note, outre la paralysie persistante du III gauche, la cicatrice d'un chancre de la verge. Les réflexes tendineux et pupillaires sont normaux.

EVOLUTION : Après une saignée et une série d'injections intra-veineuses d'ouabaine : amélioration fonctionnelle. Une injection combinée de sérum glucosé et d'insuline est pratiquée le 24 novembre. La diurèse passe de 1 lit. à 1 lit. 500.

(le 24 novembre),

Créatinine par 24 heures 500

Créatine — — 150

Avant Créatinine $\frac{\text{‰}}{100}$: 500 Créatine $\frac{\text{‰}}{100}$: 150

Après Créatinine $\frac{\text{‰}}{100}$: 530 Créatine $\frac{\text{‰}}{100}$: 0

L'amélioration clinique persiste et un traitement anti-syphilitique peut être commencé.

En résumé : artériosclérose diffuse, d'origine probablement syphilitique, avec participation rénale légère; accident paroxystique d'insuffisance ventriculaire gauche débutante. *Créatinurie*, disparaissant après injection combinée glucose-insuline.

OBS. IV. — *Artériosclérose diffuse, avec accidents paroxystiques d'I. V. G. Mort subite.*

M. Fis., 62 ans, entre le 4 décembre 1936, pour un accès de dyspnée paroxystique, à type « d'Angor Pectoris de decubitus ».

Antécédents : Dyspnée d'effort datant de 7 ou 8 ans. Depuis 1934, plusieurs crises douloureuses nocturnes extrêmement violentes s'accompagnant d'angoisse et de dyspnée, nécessitant plusieurs séjours dans le service, où le malade est amélioré par les toni-cardiaques. Il a contracté en 1900 la Syphilis qui a été soignée de façon assez épisodique. Peintre en bâtiment de sa profession, il a présenté en 1912 des coliques de plomb.

EXAMEN : (le 4 décembre).

Cœur : souffle systolique apexien, irradiant dans l'aisselle, retrouvé aux divers examens. Clangor du 2^e bruit aortique.

T. A. : 16-10.

Pouls : 100, avec quelques extra-systoles, artères sinueuses et sclérosées.

Electrocardiogramme : prépondérance ventriculaire gauche; écartement des branches de l'onde R, dont le sommet est bifide. T. inverse en D₁.

Orthodiagramme. Aorte opaque 33 mm. de diamètre; hypertrophie ventriculaire gauche modérée. Pas d'épanchement pleural.

Foie non hypertrophié; ascite légère.

Œdème des membres inférieurs.

Diurèse : 700 cc. Absence d'albumine. Urée sanguine : 0 gr. 65.

Recherche des corps créatiniques urinaires (le 4 décembre).

Créatinine par 24 heures 169

Créatinine ⁰/₁₀₀ 265

Créatine 0

(le 5 décembre),

Injectons combinées de sérum glucosé et d'insuline :

Créatinine par 24 heures 1.980

Créatine — — 0

Avant *Créatinine* ⁰/₁₀₀ : 900 *Créatine* ⁰/₁₀₀ : 0

Après *Créatinine* ⁰/₁₀₀ : 1.400 *Créatine* ⁰/₁₀₀ : 0

L'injection de glucose-insuline est suivie d'une augmentation de la diurèse de 0 l. 700 à 2 l. Sous l'effet d'une cure d'oubaine et de théobromine, grande amélioration clinique, disparition des œdèmes, diurèse abondante; mais le malade sorti le 18 décembre, revient pour un accident semblable le 8 janvier 1937, et meurt subitement dans la nuit du 10 janvier.

AUTOPSIE : Cœur 650 gr. Hypertrophie ventriculaire gauche. Aorte athéromateuse. Les plaques fibroïdes et calcaires engainent l'orifice des collatérales qui sont elles-mêmes souples. Sclérose des coronaires dont certaines branches sont transformées en un cordon induré. Infiltration fibrinoïde de la grande valve mitrale.

Myocardite scléreuse, coronarite de l'intima.

Sclérose de la média.

Reins : îlots de sclérose interstitielle et glomérulaire. Tubes contournés indemnes.

Foie : 1.400 grs. Congestion centro-lobulaire légère de l'espace porte.

En résumé : Artériosclérose diffuse, avec sclérose des coronaires, myocardite, néphrite et à son moindre degré, hépatite scléreuse. Accidents paroxystiques d'I. V. G. *Pas de Créatinurie.*

OBS. V. — *Asystolie.*

Mme Voinier, 69 ans.

La malade entre le 15 novembre 1936, pour de la dyspnée et des œdèmes.

ANTÉCÉDENTS : En 1935, premiers accidents cardiaques, analogues, mais ayant cédé au traitement. Récidive récente, l'ayant obligée à interrompre son travail de blanchisseuse.

EXAMEN : le 15 novembre.

Cœur : souffle systolique apexien.

T. A. : 14-10.

Pouls : irrégulier.

Electrocardiogramme : prépondérance ventriculaire gauche. Inversion de T en D₁. Arythmie complète.

Poumons : râles fins aux deux bases pulmonaires, expectoration hémoptoïque.

Œdème des membres inférieurs.

Diurèse : 250 cc. présence d'albumine; urée sanguine : 0 gr. 28.

Recherche des Corps créatiniques :

Le 17 novembre : on pratique une injection de sérum glucosé simple :

<i>Créatinine</i> par 24 heures	220
<i>Créatine</i> — —	30

Avant *Créatinine* $\frac{0}{100}$: 878 *Créatine* $\frac{0}{100}$: 133

Après *Créatinine* $\frac{0}{100}$: 978 *Créatine* $\frac{0}{100}$: 181

Le 20 novembre : Injections combinées de sérum glucosé et d'insuline :

<i>Créatinine</i> par 24 heures	1.250
<i>Créatine</i> — —	0

Avant *Créatinine* $\frac{0}{100}$: 1.000 *Créatine* $\frac{0}{100}$: 0

Après *Créatinine* $\frac{0}{100}$: 900 *Créatine* $\frac{0}{100}$: 0

Le 8 décembre :

Avant *Créatinine* $\frac{0}{100}$: 700 *Créatine* $\frac{0}{100}$: 0

Après *Créatinine* $\frac{0}{100}$: 700 *Créatine* $\frac{0}{100}$: 0

EVOLUTION : Les injections de sérum glucosé ont été suivies les deux premières d'augmentation, la dernière, de réduction de la diurèse. Malgré les toni-cardiaques, la dyspnée persiste intense; la diurèse diminue et la mort survient le 24 décembre. Pas d'autopsie.

En résumé : myocardite sénile, sans participation rénale : *Créatinurie*, puis *acréatinurie*, alors que l'*asystolie* progresse.

OBS. VI. — *Rétrécissement mitral pur décompensé.*

Mme Lip., 28 ans.

La malade entre le 8 décembre 1936 pour de la dyspnée et des hépatalgies.

ANTÉCÉDENTS : Dès l'enfance, elle a ressenti des palpitations et une dyspnée facile à l'effort. Elle a eu 2 fausses couches et 5 grossesses; la dernière datant de 1934 a dû être interrompue à 5 mois et demi, en raison des accidents cardiaques qu'elle entraînait. Un seul enfant a survécu. Au dé-

but de 1936, une crise arthralgique a cédé rapidement au salicylate de soude.

EXAMEN : le 8 décembre.

Cœur : la pointe bat dans le 7^e espace intercostal en dehors de la ligne mamelonnaire. A son niveau on perçoit un frémissement cataire net. A l'auscultation : roulement diasystolique, se prolongeant par un souffle présystolique.

T. A. : 11-9.

Pouls : 90, régulier.

Pas d'épanchement pleural. Zone de matité douloureuse au niveau de l'espace interscapulo-vertébral gauche, avec point de côté auriculaire de Vaquez.

Hépatomégalie douloureuse. La face antérieure du foie, dure, se palpe sur 5 travers de doigt au-dessus du rebord costal.

Absence d'œdèmes.

Diurèse entre 500 cc. et 750 cc. Absence d'albuminurie.

Recherche des Corps Créatiniques urinaires.

Le 17 décembre :

<i>Créatinine</i> par 24 heures	1.050
<i>Créatinine</i> $\frac{0}{100}$	1.260
<i>Créatine</i> par 24 heures	125
<i>Créatine</i> $\frac{0}{100}$	150

La malade sort sur sa demande, non guérie, le 24 décembre.

En résumé : Rétrécissement mitral probablement congénital, avec insuffisance cardiaque débutante, à prédominance hépatique : *Créatinurie*.

OBS. VII. — *Hypertension artérielle et I. V. G.*

M. Lam., 50 ans.

Le malade entre le 22 mars 1937 pour de la dyspnée d'effort, observée depuis plusieurs années, mais n'ayant pris une réelle intensité que depuis 2 mois, et l'obligeant récemment à interrompre son travail de charpentier.

EXAMEN : le 22 mars.

Cœur : souffle systolique apexien irradiant vers l'aisselle.

T. A. : 17-13.

Pouls : irrégulier, entre 80 et 90.

Poumons : râles bronchitiques diffus.

Foie : modérément hypertrophié, indolent. Absence d'œdèmes.

Diurèse 500 cc. Présence d'albumine. Urée sanguine : 0,58.

Corps Créatinique urinaires :

Créatinine ‰ 660

— par 24 heures 390

Créatine ‰ 94

— par 24 heures 56

Evolution : grande amélioration clinique, avec l'ouabaine.

T. A. : 21-11, la diurèse : 2 litres, persistance de l'albuminurie.

En résumé, hypertension artérielle avec défaillance cardiaque transitoire. Créatinurie.

OBS. VIII. — *Maladie de Hodgson. Asystolie mortelle.*

M. Duf., 53 ans.

Le malade entre le 5 juin 1936, pour des accès de dyspnée nocturne.

ANTÉCÉDENTS : Depuis 1934, dyspnée d'effort, n'ayant pas interrompu son travail de portefaix.

EXAMEN : le 5 juin 1936.

Cœur : double souffle de la base; souffle systolique apexien; bruit de galop.

T. A. : 19-10.

Pouls, 81, régulier.

Electrocardiogramme : prépondérance ventriculaire gauche; altération des complexes ventriculaires, avec inversion de T en D₁ et D₁₁.

Orthodiagramme : dilatation du ventricule gauche, avec

participation des cavités droites. Aorte élargie (3 mm. 5), à bords parallèles, sombre, déroulable en O. A. G.

Râles fins, avec submatité aux deux bases pulmonaires.

Hépatomégalie douloureuse.

Absence d'œdèmes.

Diurèse : 1 litre. Absence d'albumine. Urée sanguine : 0 gr. 35.

Pas de signes de syphilis nerveuse. Réaction de B. W. subpositive dans le sang.

EVOLUTION : Amélioration clinique à la suite d'injections intra-veineuses d'oubaine, mais nouveau séjour en Août et Octobre 1936. A ce dernier séjour, asystolie progressive rebelle au traitement, avec dyspnée continue et anasarque. Mort le 11 mars 1937.

Recherche des Corps Créatiniques urinaires.

Le 9 décembre 1936, en période d'anasarque :

Créatinine par 24 heures	1.275
— °/°°	1.500
Créatine par 24 heures	170
— °/°°	200

AUTOPSIE : Ascite et pleurésie droite.

Cœur : 700 grs. Ventricule gauche volumineux. Aorte scléreuse irrégulière, valvules indemnes.

A l'examen histologique, le myocarde est intact, au niveau de l'aorte, on note une endartérite chronique avec ébauche d'athérome, grosse sclérose de la média, infiltration inflammatoire discrète autour des vaso-vasorum (Mlle GAUTHIER-VILLARS).

Foie : 1.850 grs muscade.

Reins : 250 et 170 grs congestifs, sans sclérose.

En résumé : maladie de Hodgson, avec asystolie. Créatinurie.

OBS. IX. — *Endocardite rhumatismale ancienne. Artériosclérose. Accidents paroxystiques d'I. V. G.*

M. Tas. Le malade entre le 11 janvier 1937, au cours d'une crise d'œdème aiguë du poumon.

ANTÉCÉDENTS : 2 crises de R. A. A. en 1896 et en 1899. Lupus érythémateux en 1897. Lésion valvulaire constatée à la visite d'incorporation régimentaire, bien tolérée jusqu'en 1831; où apparaît la dyspnée à l'effort. En Novembre 1936, la gêne respiratoire nécessite l'interruption de son travail de chauffeur.

Examen : (le 12 janvier 1937).

Cœur : double souffle à la base, souffle systolique de la pointe.

T. A. : 17,5—14.

Pouls : 100, régulier.

Orthodiagramme : dilatation des cavités gauches avec participation des cavités droites; aorte élargie, sineuse, déroulable en O. A. G.

Poumons : râles sous-crépitants, aux deux bases.

Hépatomégalie modérée, non douloureuse.

Absence d'œdème.

Diurèse : 1 litre. Absence d'albumine; Urée sanguine : 0 gr. 28.

EVOLUTION : mort subite, le 25 mars 1937. Plusieurs accidents paroxystiques d'œdème subaigu, pendant son séjour. La diurèse se maintient à 1 litre, pas de signes périphériques d'insuffisance cardiaque.

Recherche des Corps Créatiniques urinaires.

Le 9 mars :

Créatinine $\frac{0}{00}$	540
— par 24 heures	540
Créatine $\frac{0}{00}$	130
— par 24 heures	130

Le 13 mars :

Créatinine par 24 heures	7 gr. 08
Créatine par 24 heures	0 gr. 22

On pratique des injections combinées de Glucose et d'Insuline :

Avant *Créatinine* $\frac{0}{00}$: 708 *Créatine* $\frac{0}{00}$: 22

Après *Créatinine* $\frac{0}{00}$: 802 *Créatine* $\frac{0}{00}$: 42

En résumé : Accidents paroxystiques d'insuffisance ventriculaire gauche, chez un artérioscléreux avec endocardite rhumatismale cicatricielle. Mort subite. *Créatinurie*.

OBS. X. — *Endocardite mitrale rhumatismale ancienne.*
Asystolie mortelle évoluant en 2 mois.

Mlle Fav., 23 ans.

La malade entre le 29 décembre 1936, pour une défaillance cardiaque, d'apparition récente, sans fièvre, ni douleurs articulaires.

ANTÉCÉDENTS : elle a présenté 2 crises de R. A. A., la première à 16 ans, 3 mois après une scarlatine, la deuxième à 18 ans. Une lésion mitrale constatée dès la première crise, fut bien tolérée jusqu'au début de Décembre 1936, où apparurent de la dyspnée d'effort et d'œdèmes.

EXAMEN : le 29 décembre.

Cœur : maladie mitrale, roulement diastolique et souffle systolique de la pointe.

T. A. : 14-6.

Pouls : 84, régulier.

Pas d'épanchement pleural; dyspnée intense. Hépatomégalie douloureuse avec ascite modérée. Œdème des membres inférieurs.

Diurèse entre 0,250 et 1 litre. Albuminurie : 0 gr. 50.

Pas d'hématurie microscopique.

ÉVOLUTION : malgré une thérapeutique salicylée et toni-cardiaque, les signes précédents s'aggravent et la mort survient en pleine asystolie, le 9 février 1937. Les injections de

sérum glucosé et d'insuline sont sans influence sur la diurèse.

Recherche des Corps Créatiniques.

Le 14 janvier :

Créatinine par 24 heures 650

Créatine par 24 heures 0

On pratique des injections combinées de glucose insuline :

Avant *Créatinine* $\frac{0}{100}$: 650 *Créatine* $\frac{0}{100}$: 0

Après *Créatinine* $\frac{0}{100}$: 650 *Créatine* $\frac{0}{100}$: 0

Le 23 janvier :

Créatinine par 24 heures 600

Créatine par 24 heures 50

On pratique des injections combinées de glucose-insuline :

Avant *Créatinine* $\frac{0}{100}$: 1.200 *Créatine* $\frac{0}{100}$: 100

Après *Créatinine* $\frac{0}{100}$: 700 *Créatine* $\frac{0}{100}$: 100

Le 2 février :

Créatinine par 24 heures 1.800

— $\frac{0}{100}$ 2.400

Créatine par 24 heures 600

— $\frac{0}{100}$ 900

AUTOPSIE : Cœur : 650 grs. Symphyse du péricarde. Ventricule gauche peu distendu. Oreillette gauche très dilatée. Rétrécissement et insuffisance mitrales. Lésion d'endocardite du rebord, rétractile, cicatricielle. Pas de lésion aortique. Dilatation de l'oreillette droite. Pas d'artérite pulmonaire.

Foie muscade avec congestion et hépatite dégénérative centro-lobulaire.

Reins : très légère sclérose interstitielle, glomérules et tubes contournés indemnes.

En résumé : maladie mitrale rhumatismale. Asystolie cicatricielle, symphyse péricardique à prédominance hépatique, évoluant en 2 mois, sans phénomènes fébriles ni articulaires. *Présence de Créatine urinaire, dont le taux croît parallèlement à l'aggravation clinique.*

Le 14 janvier :

<i>Créatinine</i> par 24 heures	650
— $\frac{0}{00}$	650
<i>Créatine</i> par 24 heures	0
— $\frac{0}{00}$	0

Le 23 janvier :

<i>Créatinine</i> par 24 heures	600
— $\frac{0}{00}$	1.200
<i>Créatine</i> par 24 heures	50
— $\frac{0}{00}$	100

Le 2 février :

<i>Créatinine</i> par 24 heures	1.800
— $\frac{0}{00}$	2.400
<i>Créatine</i> par 24 heures	600
— $\frac{0}{00}$	900

OBS. XI. — *Sclérose des coronaires.*

Infarctus du myocarde.

M. Spa, 62 ans.

Le malade entre le 10 septembre 1936, pour une asystolie. Israélite russe, de forte corpulence, avec obésité marquée, il a présenté depuis 1931, des crises typiques d'Angor d'effort, et depuis 1935, des accès de dyspnée douloureuse nocturne, ayant nécessité plusieurs hospitalisations antérieures.

EXAMEN : *Octobre 1936.*

Cœur hypertrophié, bruit de galop persistant; pas de signe orificiel.

T. A. : 12-10.

Pouls : 100, régulier.

Orthodiagramme : dilatation globale du cœur.

Electrocardiogramme : inversion de T en D₁.

Hépatomégalie douloureuse.

(Edème des membres inférieurs.

Diurèse : 1 à 2 litres. Absence d'albumine. Urée sanguine : 0,45.

EVOLUTION : A ce dernier séjour, le traitement est peu efficace, l'asystolie progresse, encore hâtée par un épisode infectieux en Janvier 1937, compliqué d'un infarctus pulmonaire avec épanchement pleural, à formule mixte, contenant 20 % d'albumine. La mort survient le 14 mars 1937.

Recherche des Corps Créatiniques urinaires,

Le 1^{er} décembre 1936 :

<i>Créatinine</i> $\frac{0}{00}$	1,200
— par 24 heures	2,500
<i>Créatine</i>	0

Le 11 décembre 1936 :

<i>Créatinine</i> par 24 heures	1,120
<i>Créatine</i> — —	160

On pratique des injections combinées de glucose et d'insuline.

Avant *Créatinine* $\frac{0}{00}$: 1,400 *Créatine* $\frac{0}{00}$: 200

Après *Créatinine* $\frac{0}{00}$: 1,350 *Créatine* $\frac{0}{00}$: 350

Le 21 janvier 1937 :

<i>Créatinine</i> par 24 heures	784
<i>Créatine</i> — —	0

On pratique des injections dissociées de sérum glucosé et d'insuline :

Avant *Créatinine* $\frac{0}{00}$: 560 *Créatine* $\frac{0}{00}$: 0

A la fin de l'injection glucosé, et avant l'insuline.

Créatinine $\frac{0}{00}$: 560 *Créatine* $\frac{0}{00}$: 0

1/2 heure après l'insuline :

Créatinine $\frac{0}{00}$: 560 *Créatine* $\frac{0}{00}$: 0

Le 5 mars 1937 :

<i>Créatinine</i> $\frac{0}{00}$	700 grs
— par 24 heures	700 grs
<i>Créatine</i> $\frac{0}{00}$	70 grs
— par 24 heures	70 grs

AUTOPSIE : Hypertrophie considérable du ventricule gauche. A la face antérieure de la paroi ventriculaire, au-dessus de la pointe, le myocarde est très aminci, 5 fois plus mince que dans les autres régions; à ce niveau, sur l'endocarde, un caillot sanguin adhérent et organisé; sclérose de la valvule mitrale. Le cœur est dilaté, la valvule tricuspide indenne. L'aorte est athéromateuse avec quelques taches chamois, non calcifiées, disséminées dans la région sus-sigmoïdienne; les valvules sont indemnes. Il existe une coronarite scléreuse très marquée. Une injection de liodol montre l'arrêt de celui-ci dans la branche descendante de la coronaire gauche.

A l'examen histologique : myocardite chronique scléreuse d'une extrême densité, avec réaction scléreuse périvasculaire : au-dessus de cette lésion thrombose intra-cardiaque typique ancienne, en continuité directe avec le tissu fibreux sous-endocardique.

Poumons : dans le lobe inférieur droit, plusieurs infarctus, à contours précis.

Foie : légère cirrhose insulaire, congestion marquée du centre du lobule, avec dissociation des trabécules centraux.

Rate : 2 cicatrices d'infarctus anciens.

Reins : 180 grs. La capsule est épaissie, adhérente; on note plusieurs kystes superficiels de la corticale. Néphrite interstitielle de charpente, avec dégénérescence des tubes contournés et infiltration lymphomateuse. Glomérulonéphrite relativement peu intense, cependant quelques glomérules ont subi la transformation scléreuse.

En résumé : Sclérose coronarienne, réalisant une insuffisance myocardique à peu près pure; cependant processus scléreux plus diffus, atteignant l'aorte, le foie et les reins. *Créatinurie intermittente.*

OBS. XII. — *Insuffisance myocardique pure.*
Myocardite scléreuse.

M. Lal., 56 ans.

HISTOIRE CLINIQUE. — Les premiers troubles sont apparus assez brusquement en 1934 et ont obligé le malade à interrompre son dur métier de déménageur.

Tout d'abord, angor pectoris et dyspnée d'effort. Puis, deux séjours dans le service en Janvier et Mars 1935, pour des poussées d'hyposystolie.

Enfin dernière hospitalisation en Août 1936. Après une amélioration passagère, malgré les tonicardiaques, et des injections répétées de glucose et insuline associées, la diurèse diminue, les œdèmes progressent, infiltrent la paroi abdominale, les organes génitaux; la dyspnée devient continue, la tension artérielle maxima s'écrase avec pincement de la différentielle : 10-8, au lieu de : 13-8. La mort survient le 28 novembre 1936.

EXAMEN CARDIO-VASCULAIRE :

Cœur très hypertrophié; souffle systolique de la pointe, permanent.

Pouls : irrégulier, petit.

Electrocardiogramme : prépondérance ventriculaire gauche; légère atypie ventriculaire.

Recherche des Corps Créatiniques urinaires :

Le 17 novembre :

Créatinine par 24 heures 1.360

Créatine — — 0

Injectons combinées de sérum glucosé et d'insuline.

Avant *Créatinine* $\frac{0}{00}$: 794 *Créatine* $\frac{0}{00}$: 0

Après *Créatinine* $\frac{0}{00}$: 941 *Créatine* $\frac{0}{00}$: 140

AUTOPSIE :

Cœur volumineux avec dilatation des cavités droites et gauches; aorte et coronaires indemnes.

Foie cardiaque typique; congestion centro-lobulaire; dégé-

nérescence graisseuse périportale; début de sclérose des espaces de Kiernan.

Reins congestifs; pas de sclérose, ni de vascularite.

En résumé : Hypertrophie primitive du cœur à évolution rapide. *Acréatinurie 7 jours avant la mort; mais apparition de Créatine après l'épreuve glucose insuline.*

OBS. XIII. — *Hypertrophie primitive du cœur et cirrrose.*
(Observation du service de M. le Professeur CLERC).

M. Lel., 26 ans.

HISTOIRE CLINIQUE :

Le malade, sans antécédents pathologiques, exerçait jusqu'en Mai 1935, le dur métier de terrassier, lorsqu'à l'occasion d'un traumatisme thoracique violent, sans fracture de côte, sont survenues de façon assez brusque, en Mai 1935, des douleurs précordiales, de la dyspnée d'effort et des palpitations. Ces divers troubles ont nécessité plusieurs hospitalisations, où fût constatée une hypertrophie cardiaque avec tachycardie et bruit de galop, le reste de l'examen étant négatif. Le tableau clinique ne varia pas jusqu'en Novembre 1936 où la suite d'une congestion pulmonaire de la base droite apparurent quelques signes nouveaux : souffle systolique apexien d'insuffisance mitrale fonctionnelle, hépatomégalie avec subictère, oligurie sans albuminurie. Sous l'effet de l'association de digitaline, d'opothérapie hépatique et de glycocolle, amélioration clinique nette, polyurie à 3 lit., mais nouvelle récurrence et mort, après un épisode ictérique terminal.

EXAMEN :

Cœur hypertrophié, bruit de galop permanent.

T. A. : 10—7,5.

Pouls : Tachycardie permanente, entre 120 et 140.

Electrocardiogramme : bloc des branches.

Orthodiagramme : dilatation des cavités gauches avec ébauche de participation des cavités droites. Aorte de calibre normal.

Recherche des Corps Créatiniques urinaires :

Le 9 décembre 1937, en période d'amélioration clinique.

<i>Créatinine</i> ‰ ₀₀	1.000
<i>Créatinine</i> en 24 heures	1.800
<i>Créatine</i>	0

EXAMENS DIVERS :

Métabolisme de base¹ + 45 %

Lactacidémie au repos 0 gr. 206 (chiffre normal)

EPREUVE DE LA GALACTOSURIE PROVOQUÉE :

Le 16 décembre 1936.

	Diurèse	Galactose ‰ ₀₀	Galactose éliminée
I	55	15,4	0,85
II	95	3,7	0,35
III	212	3,45	0,73
IV	530	5,35	1,77
T	892	6,72	3,70

Le 15 janvier 1937 :

	Diurèse	Galactose ‰ ₀₀	Galactose éliminée
I	150	8	1,2
II	115	5,88	0,67
III	165	4	0,66
IV	200	3,55	0,71
T	530	3,55	3,24

Polypeptidémie (index tyrosine, par la méthode de Goiffon).

(1) Ces divers examens ont été pratiqués par M. LAVAGNE, dans le laboratoire de la clinique de M. le Professeur CLERC.

Le 26 novembre 1936 0,031 ⁰/₀₀
Le 14 janvier 1937 0,032 ⁰/₀₀

AUTOPSIE :

Cœur hypertrophié, pas de lésion d'endocardite, aorte indemne : à l'examen histologique, le myocarde ne présente pas de lésions. (Mlle GAUTHIER-VILLARS).

Foie : 1.700 grs, cirrhotique.

Rate : 260 grs, scléreuse.

En résumé : Hypertrophie primitive du cœur, sans substratum anatomique et insuffisance hépatique, décelée par les épreuves de galactosurie provoquée. *Acréatinurie*.

OBS. XIV. — *Insuffisance cardiaque et cirrhose*.

M. Fle., 52 ans. Le malade entre le 2 mars 1937, pour de la dyspnée.

ANTÉCÉDENTS : plâtrier, de forte corpulence, sans antécédents syphilitiques ou rhumatismaux, il a présenté de la dyspnée d'effort depuis 5 ans. Le développement d'une ascite a nécessité une hospitalisation antérieure en Février 1936. Ethylisme avoué.

EXAMEN : Le 2 mars 1937, cœur hypertrophié. Bruits assourdis : pas de lésion valvulaire.

Pouls irrégulier, non rapide : 70 à 80.

Electrocardiogramme : prépondérance ventriculaire droite : atypie ventriculaire; extrasystoles. Pleurésie gauche de formule mixte. Albumine : 35 ⁰/₀₀.

Hépatomégalie dure, lisse, non douloureuse : le foie mesure 16 cm. sur la ligne mamelonnaire. Pas d'ascite.

Absence d'œdème.

Diurèse : 500 cc. Présence d'albumine. Urée sanguine : 0 gr. 27.

EVOLUTION : sous l'effet du repos et de la digitale, la

dyspnée s'atténue, l'albumine disparaît, la diurèse devient abondante.

Recherche des Corps Créatiniques urinaires :

Le 9 mars, après amélioration :

<i>Créatinine</i> ‰	450
<i>Créatinine</i> par 24 heures	675
<i>Créatine</i> par 24 heures	0

En résumé : Hépatite scléreuse, hypertrophique, sans insuffisance hépatique actuelle. Insuffisance cardiaque, sans lésions valvulaires, d'apparence primitive. Pas de participation rénale. Atteinte probable du foie et du cœur, par le même processus pathogène (peut-être éthylique), avec retentissement mixte. *Acréatinurie à la période d'amélioration clinique.*

OBS. XV. — *Insuffisance cardiaque et diabète.*

Mme Lar., 64 ans. La malade entre pour une crise d'œdème aigu, le 29 novembre 1936. Pas d'antécédents cardiaques. On constate une tachycardie régulière à 120, un bruit de galop; l'électrocardiogramme montre sur les 3 dérivations des complexes ventriculaires atypiques et de bas voltage (type bloc des arborisations). En outre, diabète sucré : pas d'albuminurie. Amélioration clinique après traitement par l'ouabaine.

Recherche des Corps Créatiniques urinaires :

Le 1^{er} décembre 1936.

<i>Créatinine</i> ‰	800
— par 24 heures	800
<i>Créatine</i> ‰	200
— par 24 heures	200

Le 17 décembre 1936.

Créatinine ‰	1.200
— par 24 heures	900
Créatine ‰	0

En résumé : Diabète avec crise d'œdème aigu; créatinurie à ce moment, puis acréatinurie, avec l'amélioration clinique, la glycosurie persistant.

OBS. XVI. — *Maladie de Basedow, sans insuffisance cardiaque.*

Mlle Pig., 16 ans. La malade entre le 12 novembre 1936, pour un amaigrissement considérable, ayant débuté 6 mois auparavant.

ANTÉCÉDENTS : goitre familial et héréditaire. Sa grand'mère maternelle, sa mère, une cousine âgée actuellement de 17 ans atteintes de goitre, mais sans signes de la série basedowienne. Seule, la première aurait présenté des troubles cardiaques au moment de la ménopause.

EXAMEN :

Cœur : souffle systolique, anorganique.

T. A. : 15,5—5,5.

Pouls : 150, régulier.

Pas d'insuffisance cardiaque.

Tachycardie simple, complétant le tableau clinique d'une maladie de Basedow typique : goitre diffus, battant, présentant un thrill et un souffle; exophtalmie nette; tremblement rapide et régulier; amaigrissement considérable ayant débuté en Avril 1937, et atteignant 12 kgs. Aménorrhée depuis la même date.

Métabolisme de base : + 22,5.

EVOLUTION : Sous l'effet du traitement iodé, l'amélioration est nette, la malade récupère 3 kgs, la tachycardie diminue.

Recherche des Corps Créatiniques urinaires avant traitement :

<i>Créatinine</i> ^o / ₀₀	2.105
<i>Créatine</i> ^o / ₀₀	963

En résumé : Maladie de Basedow, avec tachycardie, sans insuffisance cardiaque. *Créatinurie.*

Dans cette étude, on doit séparer les insuffisances cardiaques associées, des insuffisances cardiaques autonomes.

Dans le premier groupe, on observe de l'acréatinurie dans 2 cas de myocardie avec cirrhose (Obs. 13 et 14), une créatinurie modérée dans un cas d'insuffisance cardiaque chez une diabétique (Obs. 15) et enfin une créatinurie très importante dans un cas de maladie de Basedow avec tachycardie (Obs. 16).

Parmi les observations du second groupe, il nous a semblé qu'on pouvait faire trois divisions :

1°) *Sujets acréatinuriques* (Obs. 1 et 2), ou rendus tels par l'épreuve glucose-insuline (Obs. 3) : atteinte myocardique légère.

2°) *Sujets créatinuriques* (Obs. 6, 7, 8, 9, 10, 11) ou rendus tels par l'épreuve glucose-insuline (Obs. 12) : atteinte myocardique grave.

3°) Enfin 2 cas (Obs. 4 et 5) échappent à cet essai de schématisation. Bien que sévèrement atteints, ces sujets sont acréatinuriques, avant comme après l'épreuve glucosé-insuline.

CONCLUSIONS.

1° On peut observer chez les *cardiaques* une *créatinurie* d'ailleurs *modérée*.

2° Mais celle-ci est *inconstante*.

3° La présence de Créatine dans les urines n'est pas le fait de telle insuffisance cardiaque, plutôt que de telle autre — et l'on ne saurait expliquer certaines insuffisances cardiaques d'apparence primitive par un trouble initial du métabolisme créatinique.

Il faut faire une place à part au cas de Basedow où la Créatine urinaire atteignait le taux considérable de 963 milligrammes. Il semble que dans pareil cas, au contraire, l'insuffisance cardiaque soit directement liée à un trouble du complexe glycogène-phosphagène cardiaque, secondaire lui-même à la thyroétoxicose.

4° Le taux de créatinurie n'est pas parallèle à l'insuffisance cardiaque, et ne saurait avoir une valeur pronostique.

5° *Les modifications de la créatinurie sous l'influence de l'épreuve glucose-insuline apparaissent plus intéressantes. La créatinurie diminue ou disparaît, dans les cas favorables, apparaît ou augmente dans les cas sévères.*

6° Ces résultats sont parallèles à ceux observés au point de vue clinique. *Efficace dans le premier cas, l'association de sérum glucose et d'insuline apparaît dans le deuxième cas constituer plutôt une épreuve de surmenage du myocarde qu'une méthode thérapeutique.*

CHAPITRE III

METABOLISME CREATINIQUE ET INSUFFISANCE HEPATIQUE

Nous avons comparé l'élimination créatinique des cirrhotiques aux résultats fournis par les méthodes d'exploration fonctionnelle du foie pratiquées dans le service de notre maître, M. le Pr. Noël FIESSINGER :

Détermination de l'indice biliaire plasmatique.

Etude de la traversée du Rose Bengale.

Epreuve de la galactosurie provoquée.

Comme dans notre précédente étude, les sujets choisis étaient privés d'alimentation carnée. Nous avons éliminé tous ceux porteurs d'une affection pulmonaire ou de toute autre cause d'hyperthermie. Enfin nous avons écarté ceux dont les urines renfermaient de l'albumine ou des cylindres. Nous avons donc retenu les cas d'insuffisance hépatique pure, en état d'apyrexie, avec régime alimentaire pauvre en créatine.

OBS. I. — *Cirrhose de Laënnec.*

M. Dup., 52 ans, entre dans le service, le 5 octobre 1936, pour une ascite apparue à la suite d'une hématomérose de

grande abondance survenue le 1^{er} octobre. Il présente depuis 4 ou 5 ans, des hémorragies intestinales, de faible quantité.

EXAMEN : le 5 octobre.

Ascite moyenne. Foie très dur. Absence d'albuminurie.

Octobre 1936.

I. B. P.	6,8
R. B.	7,2

Galactosurie provoquée.

	Diurèse en cc.	Galactose ‰	Galactose éliminé
I	41	2,04	0,083
II	240	6,16	1,478
III	180	2,09	0,376
IV	600	traces	
T	1.060		1,937
	serine	62,83	
	= 1,9.		
	globuline	33,4	

Albumines totales : 96,23 ‰ .

Corps azotés urinaires par litre et par 24 heures.

N. total : 4,20 ‰ .

N. Urée	3,26
= 0,78.	
N. Total	4,20

Urée : 7 grs.

Acide urique : 0 gr. 34.

Créatinine : 0 gr. 534.

Décembre 1936.

I. B. P. : 10,5.

R. B. : 12,1.

Corps Créatiniques urinaires.

Créatinine ‰ : 1.000 Par 24 heures : 1.000

Créatine ‰ : 250 — : 250

EVOLUTION : Le 17 décembre, frisson, élévation brusque

de la température à 40°. Hémoculture : présence de pneumocoques. Mort le lendemain.

AUTOPSIE : Cirrhose atrophique nodulaire; nombreuses étoiles vasculaires sur la muqueuse gastrique très congestive. Pneumonie de la base droite, au stade d'engouement. Absence de néphrite. Cœur indemne.

En résumé : Cirrhose de Laennec, débutant par un syndrome hémorragico-ascitique. Insuffisance hépatique grave et progressive. Créatinurie.

OBS. II. — *Cirrhose de Laennec.*

Mme Lav., 43 ans. En Juillet 1936, ictère durant 3 semaines, suivi, à son décours, d'une ascite; en Septembre, une paracentèse est nécessaire. Depuis la malade est grabataire, oligurique et présente une ascite se reproduisant immédiatement après les ponctions fréquentes.

Foie petit, dur. Pas d'ictère.

Diurèse : 250 cc., absence d'albumine.

Novembre 1936.

I. B. P. : 3,9.

R. B. : 3,7.

Galactosurie provoquée :

	Diurèse	Galactose ‰	Galactose éliminé
I	26	7,2	0,187
II	22	6,1	0,134
III	30	2,2	0,066
IV	110	traces	
(T)	188		0,387
<i>Créatinine</i> ‰ : 1.400 Par 24 heures : 350			
<i>Créatine</i> ‰ : 200 — : 50			

EVOLUTION : Pas d'amélioration, persistance de l'ascite en Octobre 1937.

En résumé : Cirrhose de Laennec extériorisée par un syndrome ictéro-ascitique, de pronostic *sévère. Créatinurie.*

OBS. III. — *Cirrhose de Laënnec.*

M. Bou. Hématémèse en Janvier et en Avril 1936. Syndrome hémorragico-ascitique en Novembre 1936. Depuis, malade grabataire, avec ascite persistante.

Foie petit et dur. Absence d'albuminurie.

En Mai 1937.

I. B. P. : 4,88.

R. B. : 8,2.

Galactosurie provoquée :

	Diurèse	Galactose ‰	Galactose éliminé
I	30	13	0,390
II	22	19,1	0,418
III	125	traces	
IV	730	0	
(T)	907		0,808

Sérine 33,5
 $\frac{33,5}{36} = 0,96.$

Globuline 34,7

Albumine totale : 68 ‰.

Corps Créatiniques urinaires :

Créatinine ‰ : 720 Par 24 heures : 720

Créatine ‰ : 60 — : 60

EVOLUTION : L'état clinique persiste sans amélioration.
 Décès le 4 août 1937.

En résumé : Cirrhose de Laennec. Insuffisance hépatique grave. Créatinurie.

OBS. IV. — *Cirrhose de Laënnec.*

M. Rei, 65 ans. Les premiers troubles, épistaxis et phénomènes digestifs, sont apparus en Mars 1935. Constitution d'une ascite en Décembre 1935.

Ascite se reproduisant lentement.

Foie petit et dur. Pas d'ictère.

Diurèse : 500 cc. Absence d'albumine.

Décembre 1935.

$$\frac{\text{Globuline}}{\text{Sérine}} = \frac{45}{50,3} = 1,11.$$

Albumines totales : 95,3 gr. ‰.

La comparaison des diverses épreuves, en Décembre 1935 et Mai 1937 montre une amélioration nette.

	Décembre 1935			Mai 1937		
I. B. P.	10,5			3,3		
R. B.	11,5			3,8		
	Diurèse	Gal. ‰	Galactose éliminé	Diurèse	Gal. ‰	Galactose éliminé
I ..	35	35,3	1,235	120	5,6	0,672
II ..	70	5,06	0,354	125	3	0,375
III ..	42	2,75	0,115	210	1,8	0,378
IV ..	300	1,98	0,772	700	0	
T ..	537		2,476	1155		1,425

En Mai 1937, donc en période d'amélioration :

Créatinine ‰ : 540 Par 24 heures : 702

Créatine ‰ : 15 — : 20,5

EVOLUTION : Le malade quitte le service très amélioré. Cette amélioration persiste en Octobre 1937.

En résumé : Cirrhose de Laennec, améliorée après 2 ans de traitement; à la période d'amélioration, Créatinurie légère.

OBS. V. — *Cirrhose de Laënnec.*

Mme Pan., 53 ans. La malade consulte pour la 1^{re} fois, en Juillet 1936, pour une ascite d'apparition récente. Grande amélioration clinique, diurèse abondante, disparition de l'ascite. Mais celle-ci se reconstitue en Novembre 1936, et produit une rupture de l'ombilic qui se cicatrise sans infection. L'ascite se résorbe et l'on constate une nouvelle amélioration clinique.

En Décembre 1936.

I. B. P. : 4,8.

R. B. : 2,46.

Galactosurie provoquée :

	Diurèse	Galactose ‰	Galactose éliminé
I	70	12,65	0,948
II	52	7	0,364
III et IV	1000	0	0
T	1127		1,312

Créatinine ‰ : 800 Par 24 heures : 1.200

Créatine ‰ : 0

EVOLUTION : Le malade quitte le service en excellent état. Cette guérison clinique persiste encore en Octobre 1937.

En résumé : Cirrhose de Laennec, avec insuffisance hépatique modérée. Acréatinurie.

OBS. VI. — *Cirrhose bronzée.*

M. Gil., 46 ans. L'affection a débuté en Février 1932 par des douleurs dans l'hypocondre droit avec subictère.

EXAMEN : Hépatomégalie, splénomégalie et mélanodermie. Pas de diabète, mais augmentation du taux de l'hyperglycémie provoquée. Poussées d'ictère.

Résistance globulaire normale.

I. B. P. : 5,2.

R. B. : 3,5.

Galactosurie provoquée :

	Diurèse	Galactose ‰	Galactose éliminé
I	280	0,77	1,895
II	300	0	0
III	160	0	0
IV	750	0	0
T	1490		1,895

Métabolisme Créatinique :

Créatinine par 24 heures 1.000

Créatine — 0

Le 4 Décembre, on effectue en 1/2 heure, une injection sous-cutanée de 500 cc. de sérum glucosé isotonique à 47 ‰; puis, à la fin de l'injection glucosée, on injecte 10 unités d'insuline intra-musculaire.

Créatinine ‰ : 1.100 (Avant le sérum glucosé).

Créatine ‰ : 0

Créatinine ‰ : 900 (A la fin du sérum glucosé).

Créatine ‰ : 200

Créatinine ‰ : 1.100 (1/2 heure après l'insuline).

Créatine ‰ : 0

En résumé : Cirrhose pigmentaire, sans diabète, sans insuffisance hépatique, avec poussées d'ictère. Acréatinurie en période anictérique.

En résumé, nous avons étudié cinq cas de cirrhoses de Laennec.

Dans trois cas, l'insuffisance hépatique était sévère, la créatinurie était de 60, 200 et 250 mgr. ‰ , la créatinurie par 24 h. était abaissée.

Les deux autres observations étaient en voie d'amélioration; la créatinurie, nulle dans un cas, était légère dans l'autre : 15 mgr. ‰ .

Enfin, une cirrhose hypertrophique pigmentaire, normalement acréatinurique, est devenue transitoirement créatinurique sous l'effet d'une injection de sérum glucosé.

Le taux de créatine urinaire apparaît donc parallèle au degré d'une insuffisance hépatique.

En outre, nous avons observé au cours de deux intoxications expérimentales du foie, de la créatinurie avec hypocréatininurie.

Ces faits confirment les constatations cliniques anciennes de Mlle WAHL : cet auteur observe dans les urines des cirrhoses hypertrophiques et atrophiques une diminution de la créatinine avec présence de Créatine. Ces modifications sont parallèles à l'évolution clinique. De même, les cancers, en cas de métastase hépatique, s'accompagnaient de créatinurie.

Plus récemment, NITZESCU et GONTZEA ont constaté chez les hépatiques de la créatinurie dans 80 % des cas, en particulier dans les ictères infectieux, les cirrhoses et le cancer du foie. De façon plus nette que la créatinurie, ces sujets présentent une intolérance

à la Créatine exogène : après injection de 0 gr. 50 ou absorption de 1 gr. de Créatine, la presque totalité de celle-ci est éliminée. Ces auteurs proposent comme nouveau test d'insuffisance hépatique l'épreuve de la tolérance à la Créatine exogène.

La créatinurie des hépatiques est donc due à une impossibilité pour ces sujets de fixer la créatine, ou de la transformer en créatinine, et non comme le pensait Mlle WAHL, à une rétention sanguine en Créatinine.

En effet chaque fois que la Créatininémie a été dosée chez de tels malades, elle s'est avérée normale (CHILLARI, TURRIES, GAVRILA, DÉROT). Récemment DUNAN, VAGUE et HAIMOVICI, auraient constaté au cours de la maladie opératoire une élévation de la Créatininémie et de la Créatininémie plus marquée pour la première, avec diminution du rapport :

Créatine

Créatine + Créatinine

Bien que ces auteurs attribuent au foie ce désordre humoral, il semble qu'on puisse aussi bien l'imputer à d'autres facteurs, en premier lieu à un trouble de désintégration tissulaire.

FOIE ET MÉTABOLISME DES CORPS CRÉATINIQUES.

Le rôle du foie dans le métabolisme des corps créatiniques a été souvent invoquée depuis MELLANBY qui le premier soutint que la Créatine était formée au niveau du foie.

Pour cet auteur, une partie de la Créatinine d'origine hépatique est transformée et fixée par le muscle sous forme de Créatine, le surplus est éliminé. Cette théorie ne peut être conservée, l'impossibilité de formation « in vivo » de Créatine à partir de la Créatinine étant bien démontrée.

Par contre la transformation inverse est possible et a pu en particulier être réalisée au cours d'expériences d'autolyse de fragments de foie (GOTTLIEB et STANGASSINER, PYERS et FINE) ou de perfusion du foie (GOTTLIEB). La valeur de ces expériences, il est vrai, a été contestée : MELLANBY, avec des conditions d'asepsie rigoureuse, n'a pu obtenir de la créatinine par l'autolyse du foie, de même les résultats de perfusion sont critiqués par SCAFFIDI.

D'autre part, les divers faits expérimentaux, qu'ils soient favorables ou qu'ils s'opposent à l'hypothèse d'une fonction créatininogène du foie, ne sont pas plus concluants : si on ne constate pas de modifications de l'élimination urinaire des corps créatiniques, en particulier l'apparition de Créatinurie secondairement à l'hépatectomie ou à la réalisation d'une fistule d'Eck (SALARKIN et ZALESKI, LONDON et BOLJARSKY), l'hépatectomie est une expérimentation trop brève, la fistule d'Eck réalise une exclusion du foie trop incomplète pour que ces faits négatifs aient une valeur absolue. De même l'apparition de Créatinurie, signalée après ligature du cholédoque (OKAMURA) ou blocage du système réticuloendothélial (MURAOKA) ne mettent pas en évidence de façon nette le rôle du foie.

Faute d'expériences cruciales, on doit retenir, outre le syndrome urinaire des hépatiques, la Créatinurie des intoxications hépatiques par le phosphore (MENDEL et ROSE, NITZESCU et GONTZEA), l'hydrazine (MENDEL et ROSE), le chloroforme (HOWLAND et RICHARD, LINDSAY).

Le syndrome hypocréatininurie — Créatinurie des affections hépatiques est-il lié à un trouble musculaire, tel qu'une mauvaise utilisation par le muscle des hydrates de carbone, sous la dépendance du foie ? Ou traduit-il un trouble d'une fonction créatininogène hypothétique du foie ? C'est ce qu'il est impossible de pouvoir préciser à l'heure actuelle. Quoiqu'il en soit le rôle du foie dans le métabolisme des corps créatiniques est nettement démontré par l'accumulation de la Créatine au niveau du foie, et presque exclusivement à son niveau, lors de fortes ingestions de Créatine (CHANUTIN, BODANSKY).

CONCLUSIONS

1° Au cours de l'insuffisance hépatique sévère, et parallèlement à l'aggravation des tests classiques de celle-ci (épreuve de la galactosurie provoquée, élimination du Rose Bengale), on peut observer de l'*hypocréatininurie avec créatinurie*. Ce même syndrome urinaire se retrouve dans les intoxications expérimentales du foie et peut être l'expression d'un trouble musculaire d'origine hépatique aussi bien que la tra-

duction d'un trouble d'une fonction spéciale du foie.

2° L'existence d'une fonction *créatininogène* du foie en effet n'est pas démontrée.

3° Cependant le rôle du foie dans le métabolisme des corps créatiniques est certain. Il est capable de retenir une partie de la Créatine exogène absorbée en excès. La Créatinurie des hépatiques, comme l'abaissement de leur tolérance à la Créatine exogène est probablement liée à un trouble de la fonction *créatinopexique* du foie.

CHAPITRE IV

TROUBLES DU METABOLISME CREATINIQUE DANS LES AFFECTIONS MUSCULAIRES

Nous avons étudié dans les atrophies musculaires, tant primitives que secondaires, l'élimination des Corps Créatiniques en relation avec le mode d'utilisation des Hydrates de Carbone. Dans un cas de myasthénie, sans paralysie, ni atrophie, nous avons confronté les résultats fournis par l'étude des Corps Créatiniques avec les autres modes d'investigation du métabolisme musculaire.

ATROPHIES MUSCULAIRES SECONDAIRES

OBS. I. — *Poliomyélite antérieure aiguë.*

(Obs. du service de M. le Professeur Noël FIESSINGER).

M. Sto., 22 ans. Quelques jours après une angine banale, le malade présente le 6 octobre 1936 une paraplégie soudaine, avec hyperthermie, céphalée et vomissements.

Sans antécédent pathologique, M. Sto., électricien était attaché, pendant la durée de son service militaire, au Ministère de l'Air. Un autre cas de maladie de Heine-Médin, se déclara 15 jours plus tard chez l'enfant d'un autre employé du Ministère, avec lequel M. Sto n'était pas en relations directes.

EXAMEN : le 1^{er} octobre 1936.

Syndrome méningé avec signe de Kernig.

MOTILITÉ : paraplégie flasque complète. Les membres supérieurs et la face sont indemnes. Les muscles abdominaux sont atteints et probablement responsables d'une rétention d'urine passagère.

RÉFLECTIVITÉ : Abolition des réflexes rotuliens et achilléens. Réflexes cutanés plantaires en flexion. Abolition des réflexes cutanés abdominaux.

SENSIBILITÉ : la sensibilité est indemne.

EXAMEN DU LIQ. CÉPHALO-RACHIDIEN : 293 éléments par mm³ dont 92 % de lymphocytes.

Albumine : 0 gr. 56 $\frac{0}{100}$.

EVOLUTION : la fièvre cède après 4 ou 5 jours. Le syndrome méningé s'atténue, puis, après une rechute le 16 octobre, disparaît. La paraplégie régresse. Mais, un certain nombre de muscles restent paralysés, et s'atrophient.

EXAMEN ÉLECTRIQUE : (le 13 novembre).

Réaction de dégénérescence totale pour les muscles abdominaux, grand oblique et grand droit, les adducteurs de la cuisse, le quadriceps, et les muscles postérieurs du côté gauche; réaction de dégénérescence partielle pour les autres muscles de ce côté et les muscles du côté droit.

ETUDE DU MÉTABOLISME CRÉATINIQUE :

1°) Avec un régime alimentaire normal, et en période d'apyrexie, on trouve de la *Créatinurie* avec *créatininurie normale*.

2°) Le 12 novembre, on effectue une injection intra-veineuse de 100 cc. de sérum glucosé hypertonique à 30 % en 1/2 heure.

Avant *Créatinine* $\frac{0}{100}$: 1.039 *Créatine* $\frac{0}{100}$: 424

1 heure après *Créatinine* $\frac{0}{100}$: 1.000 *Créatine* $\frac{0}{100}$: 421

3°) Le 14 Novembre, on renouvelle la même épreuve, en y associant une injection sous-cutanée de 10 unités d'insuline.

Avant *Créatinine* $\frac{0}{100}$: 800 *Créatine* $\frac{0}{100}$: 133

Après *Créatinine* $\frac{0}{100}$: 769 *Créatine* $\frac{0}{100}$: 103

4°) On pratique pendant 10 jours des injections sous-cutanées quotidiennes de 10 unités d'insuline; après cette période, le 26 novembre : *acréatinurie*.

<i>Créatinine</i> 0/00	1.100
— par 24 heures	1.100
<i>Créatine</i>	0

5°) A la période d'acréatinurie, on effectue une injection sous-cutanée de 1 mgr. de la solution au 1.000° d'adrénaline. Celle-ci provoque un malaise avec tremblement durant 2 à 3 heures.

Avant l'injection d'adrénaline :

Créatinine 0/00 : 1.100 *Créatine* 0/00 : 0

1 heure après :

Créatinine 0/00 : 650 *Créatine* 0/00 : 250

2 heures après :

Créatinine 0/00 : 700 *Créatine* 0/00 : 0

6°) Les injections d'insuline sont interrompues, la *créatinurie* réapparaît :

Le 29 janvier 1937 :

Créatinine 0/00 : 600 Par 24 heures : 900

Créatine 0/00 : 250 — : 375

En résumé :

Poliomyélite antérieure aigue; Créatinurie, sans hypocréatininurie. L'injection de sérum glucosé simple ne modifie pas la Créatinurie. Celle-ci est nettement influencée par l'insuline : diminuée par une injection, supprimée complètement si on répète les injections, elle réapparaît avec leur suppression. L'adrénaline provoque une Créatinurie transitoire.

OBS. II. — *Polynévrite éthylique.*

(Obs. du service de M. le Professeur Noël FIESSINGER).

M. Bré., 52 ans. Le malade entre le 13 novembre 1936 pour des troubles de la marche et une diminution de la vue apparue depuis 5 à 6 mois.

EXAMEN : le 13 novembre :

Atrophie considérable des membres inférieurs. La démarche est difficile avec steppage.

MOTILITÉ : pas de paralysie mais diminution de la force musculaire aux membres inférieurs, prédominante au niveau des muscles de la loge antéro-externe de la jambe.

RÉFLECTIVITÉ : abolition des réflexes tendineux rotuliens et achilléens, cutané plantaire en flexion.

SENSIBILITÉ : hypoesthésie à la piqure au niveau des jambes, sens stéréognosique troublé; douleur à la pression des masses musculaires. Absence de troubles sphinctériens.

EXAMEN ÉLECTRIQUE : réaction de dégénérescence partielle au niveau des muscles des deux loges antéro-externes. Examen du fond d'œil : névrite optique rétro-bulbaire, avec atrophie optique au début.

B. W. négatif dans le sang.

Liquide céphalo-rachidien : réactions normales.

Le reste de l'examen ne montre rien de particulier; pas de tuberculose pulmonaire. Apyrexie. Le foie mesure 12 cm. sur la ligne mamelonnaire. La face antérieure, dure, est palpable au-dessus des fausses côtes.

Dans les urines, absence d'albumine et de pigments biliaires.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

I. B. P. : 2,29.

R. B. : 0,82.

Galactosurie provoquée :

	Diurèse	Galactose ‰	Galactose éliminé
I	280	8,58	2.402
II	125	0,99	0,121
III	500		
IV	1000		
T	1985		2,523

Corps Créatiniques urinaires :

Le 24 novembre, élimination massive de Créatine.

Créatinine indosable.

Créatine ‰ : 700 Par 24 heures : 1.400

On pratique pendant 6 jours une injection quotidienne de 10 unités d'insuline : à chaque injection, le malade absorbe 30 gr. de saccharose. Le 1^{er} décembre, la Créatinurie a disparu.

Créatinine ‰ : 350 Par 24 heures : 700

Créatine 0

Parallèlement à ces modifications urinaires, l'amélioration clinique est nette.

En résumé : polynévrite des membres inférieurs et névrite optique rétro-bulbaire, d'étiologie éthylique. Atrophie musculaire importante. Créatinurie massive, disparaissant sous l'influence de l'insulinothérapie modérée.

ATROPHIES MUSCULAIRES PRIMITIVES.

OBS. III. — *Myopathie.*

(Obs. du service de M. le Professeur DUVOIR).

Mlle Gil., 24 ans.

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX : On ne relève aucun autre cas de

myopathie dans la famille de la malade qui a deux sœurs bien portantes.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Au moment de sa puberté, à l'âge de 13 ans, Mlle Gil... qui n'avait jamais présenté auparavant de maladie importante, a commencé à ressentir une gêne dans les mouvements de l'épaule droite; 3 ans après à l'âge de 16 ans, l'épaule gauche est atteinte à son tour. Les mouvements d'abduction et d'élévation du bras, les premiers atteints, sont de plus en plus limités; gênée d'abord pour porter la main à sa tête, pour se coiffer par exemple, elle ne peut, par la suite, même plus porter les aliments à sa bouche. Puis la paralysie s'étend à la main et aux doigts qui ne peuvent être relevés. Les membres inférieurs sont enfin atteints, le côté droit à 19 ans, l'autre à 20 ans. Une double intervention chirurgicale pratiquée par le Dr BOPPE en 1935 (fixation des omoplates à la cage thoracique et greffe d'Albee), diminue considérablement la gêne fonctionnelle, permettant à la malade de manger sans aide.

EN RÉSUMÉ : Myopathie progressive, à début scapulo-huméral, actuellement généralisée.

EXAMEN : (*en Avril 1937*).

L'attitude de la malade, dans la station debout est caractéristique. Ensellure lombaire, fortement exagérée, torse rejeté en arrière. La démarche est dandinante. L'atrophie musculaire, masquée aux membres inférieurs par les tissus adipeux, est frappant aux membres supérieurs, d'aspect cylindrique sans saillie musculaire ou tendineuse.

MOTILITÉ : Aux membres inférieurs, tous les mouvements sont conservés; la force musculaire segmentaire est très diminuée au niveau des fléchisseurs de la jambe sur la cuisse. Aux membres supérieurs, les divers mouvements sont possibles, sauf relever la main ou les doigts; la force musculaire segmentaire est diminuée de façon globale. Au niveau du cou : les sterno-cléido-mastoïdiens sont indemnes, les trapèzes atrophiés, les pectoraux et les abdominaux sont également atrophiés. Par contre, les masses sacro-lombaires

ont conservé leur relief et leur dureté, et la malade peut s'asseoir sans l'aide des bras (elle ne pouvait le faire avant l'opération). La face est peu touchée, pourtant la mimique est peu expressive, avec rire transversal et la parole est légèrement gênée. La motilité oculaire, la force des masticateurs sont normales.

RÉFLECTIVITÉ : Les réflexes idio-musculaires sont abolis. Les réflexes tendineux, conservés aux membres inférieurs, ne peuvent être décelés aux membres supérieurs. Les réflexes cutanés sont normaux.

SENSIBILITÉ : La sensibilité est indemne aux divers modes d'excitation.

TROUBLES TROPHIQUES : En dehors de l'atrophie musculaire, les troubles trophiques sont peu marqués. Les mains sont cyanosées, moites.

APPAREIL VISCÉRAL : Rien à signaler. Le cœur est modérément hypertrophié. L'électrocardiogramme est normal.

EXAMEN ÉLECTRIQUE : Réaction myotonique au niveau d'un chef postérieur du deltoïde droit (D^r HUMBERT).

ETUDE BIOCHIMIQUE :

1°) *Métabolisme des Hydrates de carbone.*

Etude de la Glycémie après injection sous-cutanée de 10 unités d'insuline.

Glycémie, à jeun, avant l'insuline	1 gr. 05
— 1/2 h. après l'insuline	0 gr. 79
— 1 heure après l'insuline	0 gr. 70

2°) *Métabolisme du Phosphore.*

Phosphore minéral sanguin : 80 mgrs.

Phosphatase sanguine : 4,2 unités Bodansky.

3°) *Métabolisme Créatinique.*

Etude de la Créatinurie.

A de nombreux examens, la malade étant à un régime alimentaire normal et sans traitement, on retrouve une *hypo-créatininurie avec créatinurie*.

Les chiffres de créatinine par 24 heures sont remarquablement fixes, soit : 0,832, la concentration de créatinine ‰_{00} , varient entre 0,555 et 0,640.

Les chiffres de créatine sont moins constants, tout en présentant des variations peu étendues.

Créatine par 24 heures 0,671 à 0,880

Créatine ‰ 0,516 à 0,887

La créatininurie ne s'accompagne pas d'hyperélimination d'N total au d'N uréique. Elle s'avère donc indépendante de l'azotémie. Par litre :

N Total urinaire 9,20

N Uréique 7,15

N Amino-ammoniacal 0,80

N des bases puriques 0,30

Variation des Corps Créatiniques urinaires, en rapport à l'ingestion de Glycocolle.

Le malade absorbe chaque jour, en 3 fois, 20 grs de Glycocolle. Le traitement peut être impunément prolongé pendant plusieurs mois. Nous avons observé une poussée de furonculose, fait déjà signalé par le D^r H... Les chiffres de créatine varient, mais restent compris dans les limites des fluctuations extrêmes observées avant le traitement.

Diminution de la créatinurie, sous l'influence de l'association insuline-glucose.

Des injections sous-cutanées de 10 unités d'insuline, avec absorption simultanée de 50 grs de glucose sont effectuées pendant 2 semaines, du 28 mai au 14 juin, après 2 semaines d'interruption, les injections d'insuline sont reprises, mais à dose double, du 28 juin au 8 juillet.

L'insuline n'a pas modifié la créatininurie, mais a réduit la créatinurie des 3/4. Il n'y a pas eu d'amélioration clinique.

		Créatinine par 24 h.	Créatinine ‰	Créatine par 24 h.	Créatine ‰
Insuline	28 mai	832	640	806	620
	14 juin	666	666	298	298
	28 juin	780	520	363	242
Insuline	2 juillet	559	559	240	240
	8 juillet	728	520	228	163

En résumé : myopathie diffuse, évoluant depuis 11 ans. Echec du traitement glycollé. Hypocréatinurie et créatinurie. Diminution de la Créatinurie, sous l'influence de l'insuline, à doses faibles et associée aux hydrates de carbone.

A cette étude de la créatinurie dans un cas de myopathie, nous joignons trois observations de myopathies, où seule fut dosée la créatinine et où fut institué un traitement glycollé.

OBS. IV. — *Myopathie.*

(Obs. du service de M. le Professeur Noël FIESSINGER).

Mme Ber., 36 ans.

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX : La malade a 3 enfants de 12 ans, 2 ans et un mois, jusqu'alors bien portants. Son père est décédé à l'âge de 66 ans, d'un diabète grave. Ses deux oncles du côté paternel sont décédés à Bicêtre, tous deux myopathiques. Pas de cas de myopathie du côté maternel.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : Mme Ber., a contracté dans son enfance la rougeole, la coqueluche, la diphtérie et la scarlatine. Formée à 10 ans 1/2, elle est normalement réglée depuis lors. L'affection actuelle a débuté, à l'âge de 31 ans, par des troubles de la démarche, puis a évolué progressivement, récemment exagérée par les dernières grossesses.

EXAMEN : (en Janvier 1936).

On constate une atrophie considérable des membres dont les muscles sont flasques. L'attitude de la malade debout est caractéristique; exagération de l'ensellure lombaire, omoplates déjetées en dehors, membres inférieurs incurvés. Etendue sur le dos, la manière de se relever est typique d'une myopathie.

MOTILITÉ : La force musculaire segmentaire est diminuée de façon globale. La mimique est gênée. Le rire, le fait de siffler, de souffler sont malaisés.

RÉFLECTIVITÉ : les réflexes tendineux sont conservés; les réflexes idio-musculaires abolis; les réflexes cutanés normaux, le réflexe cutané plantaire se fait en flexion.

SENSIBILITÉ : La sensibilité aux divers modes est indemne.

Métabolisme des Hydrates de carbone.

On a étudié la courbe de la glycémie, après injection d'adrénaline et d'insuline.

Injection sous-cutanée d'un mgr. d'adrénaline :

Glycémie ‰ à jeun. Avant l'injection	0 gr. 89
— 3/4 d'heures après	1 gr. 12
— 2 heures après	1 gr. 35

Injection sous-cutanée de 20 unités d'insuline Choay :

Glycémie ‰ à jeun. Avant l'injection	0 gr. 95
— 1 heure après	0 gr. 58
— 2 heures après	0 gr. 60

L'effet de l'insuline et de l'adrénaline se prolonge au delà de la durée normale.

Métabolisme créatinique.

La créatininurie est de 1 gr. 08 ‰

La créatininémie 0 gr. 16 ‰

On n'a pas dosé la créatine dans les urines.

EVOLUTION : Un traitement par le glycoColle en ingestion est institué aux doses progressives de 10 à 30 grs par jour, absorbée en 3 fois, pendant le mois de février. Amélioration fonctionnelle, mais rechute rapide.

En résumé : Myopathie évoluant depuis 5 ans, troubles du métabolisme hydro-carboné. Action très passagère du traitement glycoCollé.

OBS. V. — *Myopathie familiale.*

(Obs. du service de M. le Professeur ALAJOUANINE).

Ris Pierre, 7 ans.

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX : sa mère est morte de tuberculose pulmonaire. Elle avait 8 frères ou sœurs, dont un seul, décédé à l'âge de 15 ans, était myopathique. Pierre a deux frères âgés de 9 et 8 ans et myopathiques reconnus depuis plusieurs années.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : en 1934, il est examiné en même temps que ses deux frères plus atteints que lui. Sa famille a remarqué depuis un an une diminution nette de la force musculaire.

EXAMEN : on ne constate pas d'atrophie musculaire. Les réflexes tendineux existent, difficiles à mettre en évidence aux membres inférieurs. Les réflexes idio-musculaires sont conservés, faibles au niveau des deltoïdes.

Le trouble le plus net apparaît lorsqu'on lui demande de se relever sans l'aide des bras.

EXAMEN ÉLECTRIQUE : normal.

Hypocréatininurie.

Créatinine ‰	0,590
— par 24 heures	0,222

La créatine n'a pas été dosée.

EVOLUTION : un traitement régulier de glycocolle est institué et alors que l'affection progresse régulièrement chez les deux autres frères, l'évolution est enrayée.

En résumé : un cas de *myopathie* familiale, traitée à la période préatrophique par le glycocolle. Arrêt de l'évolution. *Hypocréatininurie.*

OBS. VI. — *Myopathie familiale.*

(Obs. du service de M. le Professeur ALAJOUANINE).

Mlle Lég., 11 ans.

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX : Un frère est myopathique.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : Rien à signaler. L'affection actuelle a débuté par des troubles de la marche il y a quelques mois.

EXAMEN : le 8 mai 1937.

L'ensellure lombaire est exagérée, les omoplates déjetées au dehors. L'enfant éprouve une grande difficulté à se relever, ses efforts sont alors caractéristiques.

Il existe une amyotrophie des deux épaules, surtout accentuée à gauche.

Les réflexes achilléens sont abolis; les réflexes rotuliens très diminués.

EXAMEN ÉLECTRIQUE : (Dr. MATHIEU), (le 28 mai).

Diminution d'amplitude des contractions des deltoïdes, du biceps du brachial antérieur et surtout des triceps, pour les membres supérieurs, des quadriceps et adducteurs à la cuisse, pour les membres inférieurs. Réaction myotonique des deltoïdes et biceps.

Hypocréatininurie : (Dr POIROT).

Créatinine $\%$ /₀₀ 0,120
(La créatine n'a pas été recherchée).

EVOLUTION : On institue un traitement de 20 grs de glycolle par jour, associé à une injection de 1 cc. de prostigmine un jour sur deux. Le 15 octobre 1937 : amélioration fonctionnelle, au dire de la mère; pas de modifications objectives.

En résumé : Myopathie au début, arrêt de l'évolution sous l'effet du traitement glycocollé. *Hypocréatininurie*.

OBS. VII. — *Myasthénie*.

(Obs du service de M. le P^r DUVOIR).

Mlle Des., 41 ans.

ANTÉCÉDENTS : On ne relève aucune affection neurologique dans la famille et Mlle Des, n'a jamais présenté de maladie sérieuse. Le début de la maladie actuelle remonte à Mars 1937. Une diplopie survenue brusquement le 8 mars 1937, en a été le premier signe. Un ptosis bilatéral, des troubles de la parole, de la mastication et de la déglutition sont venus rapidement compléter le tableau clinique. Le caractère essentiel de ces divers symptômes est leur périodicité; ils apparaissent à l'effort, après une marche, où encore une conversation un peu longue, à la fin du repas. Ils sont surtout marqués le soir. Enfin la répétition de certains mouvements tels que l'abduction, ou l'élévation des bras est rapidement impossible. Ces troubles se sont complétés et aggravés jusqu'au 24 juin 1937, date à laquelle la malade entre dans le service.

EXAMEN : (le 14 Juin). Ptosis unilatéral droit, avec léger strabisme, par parésie du moteur oculaire externe droit. Le moindre effort : conversation prolongée, repas, marche, entraîne une sensation de fatigue générale, avec gêne de la parole, de la mastication et extériorise le ptosis et la diplopie qui disparaissent le matin. Par ailleurs, l'examen neurologique est négatif, de même que l'examen général.

Métabolisme basal normal.

Le seul phénomène particulier à retenir est un déséquilibre neuro-végétatif net. La pression, même légère, des globes oculaires, produit un arrêt du cœur, avec automatisme ventriculaire.

ELECTROLOGIE : (D^r HUMBERT).

Les réactions électriques sont normales; il n'existe pas de réaction myasthénique de JOLY. La chronaxie musculaire est normale, mais elle est notablement élevée, après

la fatigue. La chronaxie d'un muscle (deltoïde ou biceps) est quadruplée, après 5 minutes d'effort physique ou de tétanisation du muscle (Phénomène décrit par MARINESCO dans la myasthénie en 1930 et déjà signalé par BOURGUIGNON et BOURGEOIS).

EXPLORATION FONCTIONNELLE MUSCULAIRE.

Métabolisme des Hydrates de Carbone :

1°) On effectue une injection sous-cutanée de 10 unités d'insuline.

Glycémie à jeun avant l'injection	0,93
— 1/2 heure après	0,63
— 1 heure après	0,71

2°) La malade est soumise à un effort physique marche pendant 1/2 heure.

Lactacidémie à jeun et avant l'effort	108 mgr.
— à la fin de l'effort	195 mgr.
— 1/4 d'heure après	120 mgr.
— 3/4 d'heure après	100 mgr.

Métabolisme du Phosphore :

Phosphore minéral sanguin 74 mgr.

Phosphates 6,2 Unités

Bodansky

(chiffres normaux).

Métabolisme de la Créatine :

Créatinine ‰ : 900 Par 24 heures : 900

Créatine : 0

Après l'effort :

Créatinine ‰ : 900

Créatine : 0

En résumé : L'exploration fonctionnelle du muscle s'avère normale. Les modifications de la chronaxie sont plus sensibles que les troubles du métabolisme hydrocarboné ou créatinique.

EVOLUTION : L'injection de 1 cc. de prostigmine fait disparaître la fatigabilité pendant 2 ou 3 heures. Il est nécessaire de répéter les injections 3 fois par jour, pour que l'effet soit durable. Le traitement est poursuivi et en octobre 1937, la malade est entièrement guérie. Les modifications de la chronaxie après la tétanisation ne se produisent plus.

En résumé : Myasthénie au début. Acréatinurie.

En résumé, la créatinurie fut recherchée chez quatre malades. Elle était absente dans un cas de myasthénie, très importante dans trois cas d'atrophie musculaire : myopathie, poliomyélite antérieure aiguë, polynévrite alcoolique.

Dans un seul cas (polynévrite alcoolique) on pouvait incriminer logiquement, en raison de l'étiologie, une atteinte hépatique, il n'existait d'ailleurs aucun signe clinique. Cependant même dans ce cas, le taux normal de rétention du Rose Bengale, l'épreuve de la galactosurie provoquée, ne permettaient de déceler rien d'autre qu'une altération nette mais légère de la fonction sucrée du foie.

Dans tous les cas de créatinurie, l'atrophie musculaire était importante, et les troubles électriques manifestes (réaction de dégénérescence partielle ou totale, avec augmentation de la chronaxie de divers groupes musculaires).

Dans le cas unique d'absence de créatinurie il n'y avait pas d'atrophie musculaire, pas de modification de l'excitabilité électrique du muscle. L'étude de la chronaxie cependant permettait de découvrir une altération fonctionnelle du muscle (chronaxie

musculaire normale mais augmentation anormale après la fatigue provoqué).

Dans trois cas, où l'on administra de l'insuline avec de hautes doses d'hydrates de carbone, la créatinurie diminua et même disparut dans deux cas, alors qu'une injection d'adrénaline la fit réapparaître.

Dans tous les cas, le glyocolle pas plus que le traitement glucose-insuline ne provoqua d'amélioration clinique.

Sur ces divers points, existe une abondante littérature.

CRÉATINURIE ET AFFECTIONS MUSCULAIRES.

La créatinurie a été observée dans de nombreuses affections musculaires : atrophies musculaires progressives, sclérose latérale amyotrophique, atrophie secondaire à l'apoplexie, polyomyélite antérieure aiguë. La créatininurie dans ces divers cas est normale ou abaissée (HUNTER). La myosite fibreuse s'accompagne également de créatinurie, contrairement à la myosite ossifiante progressive (progressive myositis ossificans, BODANSKY) et à la myotonie atrophique ou maladie de Steinert (CLAUDE).

KOSTAKOW, dans une étude récente portant sur cinquante malades atteints d'affections nerveuses variées, constate de la créatinurie spontanée, de façon constante dans les affections des cornes antérieures, inconstante dans la polynévrite, la sclérose en pla-

ques, la sclérose latérale amyotrophique, le tabes et la paralysie générale.

Cette créatinurie des atrophies musculaires a été le point de départ de théories pathogéniques et d'essais thérapeutiques dans certaines affections musculaires primitives.

AFFECTIONS MUSCULAIRES CRÉATINURIQUES.

Trouble initial du métabolisme créatinique.

Traitement par le glyco-colle.

Admettant que la créatine puisse faire sa synthèse à partir du glyco-colle (BRAND et HARRIS), frappés d'autre part par l'importance de la créatinurie jointe aux faibles concentrations sanguines et urinaires en créatinine chez les myopathiques, THOMAS, MILHORAT et TECHNER espèrent pouvoir améliorer de tels malades, en compensant par un fort apport en glyco-colle leur insuffisance à retenir la créatine.

De nombreuses observations confirment les succès cliniques rapportés en 1932 par ces auteurs, et sont bien connues en France depuis les excellentes revues générales de FAURE-BEAULIEU et WAHL en 1933, et de RAVINA en 1934.

Ce traitement a été également proposé dans la *Myasthénie* (myasthénia gravis), dont on connaissait depuis longtemps l'hypocréatininurie (BOOKMANN; DILLER et ROSENBLOOM; PEMBERTON). La créatinurie,

déjà constatée par WILLIAMS et DYKE, qui l'attribuaient à un métabolisme défectueux du glucose, a été retrouvée plus récemment par BOOTHBY et REMEN, tandis que la radiothérapie thoracique dans un cas de myasthénie avec tumeur du thymus faisait disparaître ce symptôme urinaire (BERNARD). Le traitement par le glyocolle fut utilisé avec succès par BOOTHBY et REMEN.

D'autres précurseurs hypothétiques de la créatine ont été utilisés : c'est ainsi que l'acide amino-caproïque (THOMAS, MILHORAT et TECHNER), la bétaine (BRAND, HARRIS, SANDBERG, et RINGER), la gélatine (BRAND et HARRIS) augmentent également la créatinurie des dystrophies musculaires.

On peut retenir de ces diverses observations :

1°) L'heureux effet d'ingestion de glyocolle sur les affections musculaires primitives, telles que les myopathies, pourvu que le traitement soit précoce, intense et continu. Les doses de glyocolle doivent être importantes pour être efficaces : dose quotidienne, 10 à 20 grs per os. Le traitement doit être ininterrompu. L'amélioration observée, tant objective que subjective, ne subsiste pas à 15 jours de suppression du médicament. L'emploi de la gélatine offre sur le glyocolle l'avantage d'être moins onéreux. HANS REESE a également employé avec succès l'acide glutamique. Enfin l'éphédrine renforce l'action du glyocolle.

2°) Au cours du traitement par le glyocolle, on observe d'intéressantes modifications de la créatine

urinaire : d'abord hypercréatinurie pendant une à trois semaines, le taux maximum pouvant être le double ou même le triple du taux initial puis baisse progressive de la créatinurie qui atteint son taux initial entre la 4^e et 7^e semaine. L'épreuve de la tolérance à la créatine exogène (MILHORAT), positive avant le traitement chez de tels malades, qui rejettent dans sa totalité la créatine absorbée, s'améliore avec le traitement; une partie seulement de la créatine ingérée (37 à 65 %) est alors éliminée.

Tels sont les faits positifs qui semblent acquis, mais leur interprétation reste discutée.

1°) On a invoqué dans la pathogénie des affections musculaires primitives un trouble initial du métabolisme des corps créatiniques. Cependant s'il est incontestable que celles-ci s'accompagnent d'une hypocréatinurie avec créatinurie importante, ce syndrome urinaire créatinique est également observé dans les atrophies musculaires d'origine nerveuse. Il semble donc que l'on doive considérer le trouble du métabolisme créatinique comme secondaire aux troubles musculaires.

2°) La créatinurie des affections musculaires serait due à une impossibilité pour de tels malades de fixer la créatine. On a pu observer une diminution de la créatine musculaire, d'autant plus importante que les muscles sont plus riches en créatine (muscles pâles), dans les dystrophies musculaires expérimentales chez le lapin (GOETTSCH et BROWN), dans le scorbut expérimental des cobayes, les polynévrites expérimentales.

tales du pigeon (PALLADIN et EPELBAUM). Pour ces derniers auteurs la diminution concerne surtout le phosphagène musculaire, les modifications de la créatine musculaire totale étant variables. Même diminution de la créatine musculaire dans certaines myosites (BODANSKY, SCHWAB et BRINDLEY), du phosphagène parallèlement à celle du glycogène dans les dégénérescences musculaires des sections nerveuses et des myopathies (MASAYAMA, RIESSER et BRENTANO). Cette diminution peut aller jusqu'à la disparition complète (COLLAZO, BARBUDO et RØRRES). On peut donc conclure qu'il existe nettement une diminution de la créatine musculaire dans les affections dégénératives du muscle, tout au moins en ce qui concerne la créatine combinée.

3°) Le glycocolle est-il vraiment un précurseur de la créatine ? Cette assertion repose essentiellement sur l'hypercréatinurie des myopathiques après ingestion de glycocolle, l'azote total urinaire n'étant pas modifié dans ces conditions, et d'autre part sur l'absence d'hypercréatinurie lorsqu'au glycocolle est ajouté de l'acide benzoïque, qui empêche la fixation de ce dernier. La créatine serait formée au niveau du muscle à partir du glycocolle, par l'union d'une molécule d'acide isocyanique et de deux molécules de glycocolle (BRAND et HARRIS) ou encore par la combinaison molécule à molécule du glycocolle avec l'urée qui donne la glycecyamine, dont la créatine peut dériver par méthylation.

Cependant ZWARENSTEIN, SCHAPIRO et ZWARENSTEIN

observent que le glyocolle à haute dose ne modifie pas la créatinurie du lapin, il est vrai, adultes et par conséquent normalement acréatinuriques. De même DEGAN chez des chiens ayant ingéré du glyocolle avec un régime alimentaire strictement glucidique, n'observe de la créatinurie que chez certains; la créatinurie, dans ces cas, d'ailleurs ne représente qu'une petite fraction de l'excès d'azote total urinaire : 0,9 à 3,4 %. Aussi DEGAN conclut-il que la créatine n'apparaît à la suite d'ingestion de glyocolle que chez certains sujets et ne représente qu'une faible partie de l'évolution de ce corps.

LINNEWEH enfin pense que le traitement par le glyocolle agit sans qu'il y ait carence de l'organisme en glyocolle; en effet, le glyocolle se combine à l'acide benzoïque pour former de l'acide hippurique, or ayant fait absorber à des dystrophies musculaires de l'acide benzoïque au cours d'un régime alimentaire dépourvu de glyocolle et de corps créatiniques, cet auteur voit apparaître dans l'urine de ces sujets la même quantité d'acide hippurique que chez les sujets normaux.

4°) Le rôle du glyocolle comme précurseur de la créatine n'est donc pas démontré. Bien au contraire, cette série de faits plaide contre une pareille hypothèse qui semble définitivement détruite par de récentes expériences de BODANSKY. En effet, comme l'avait déjà constaté CHANUTIN, l'absorption de créatine, à doses importantes, se traduit par une augmentation de la créatine de l'organisme portant unique-

ment sur la créatine hépatique; alors que l'absorption d'acide guanido-acétique aboutit au même résultat, il n'en est rien pour le glycocolle. L'action de celui-ci sur les dystrophies musculaires nous semble plutôt s'expliquer par le pouvoir glycogénétique que partage ce corps, avec d'autres acides aminés (cystine, alanine, etc...)

5°) Enfin on peut attribuer au foie le trouble initial du métabolisme des corps créatiniques. En effet, on sait que le foie transforme le glycocolle absorbé et de nombreux auteurs ont même proposé comme test l'exploration du foie le test du glycocolle ou l'étude du taux de l'urée, des amino-acides, de l'ammoniaque sanguin après injection intraveineuse de 3 gr. de glycocolle. D'autre part d'après COLLAZO et CRUZ les extraits hépatiques diminueraient la créatinurie spontanée et augmenteraient la tolérance à la créatine exogène des myopathiques.

CONCLUSIONS.

1°) Comme le fait a été signalé souvent, les *atrophies musculaires* s'accompagnent de *créatinurie* avec le plus souvent *hypocréatinurie*.

2°) Chaque fois qu'existe une désintégration musculaire importante apparaît la créatinurie, qu'il s'agisse d'atrophie musculaire primitive ou secondaire. Les atrophies musculaires primitives ne sont pas liées à un trouble du métabolisme créatinique. Celui-ci est secondaire au trouble musculaire.

3°) Pour qu'existe la créatinurie, le trouble musculaire doit être déjà important; les réactions électriques sont perturbées avant le métabolisme créatinique. Cependant KOSTAKOW a étudié une famille de 40 membres dont 15 hommes sur 20 étaient atteints de myopathies; il leur aurait trouvé une créatinurie spontanée avant l'apparition d'atrophie musculaire.

4°) Le glycocolle à doses abondantes et répétées agit à la période de début des myopathies. Son efficacité peut s'expliquer par sa propriété *glycogénétique*.

5°) *L'insuline à faible dose et associée aux hydrates de carbone agit sur la créatinurie en la diminuant.*

6°) *La créatinurie spontanée des affections musculaires semble donc liée à un trouble du métabolisme des hydrates de carbone au niveau du muscle.*

CHAPITRE V

ACTION DE L'INSULINE SUR LE METABOLISME CREATINIQUE

Notre étude clinique nous a montré la disparition de la créatinurie pathologique sous l'effet de l'insuline à faible dose, associée aux hydrates de Carbone

Nous étions enclins à penser qu'il existait une relation entre le mode d'utilisation des hydrates de carbone et le métabolisme créatinique : une défectuosité dans l'utilisation des hydrates de carbones se traduit par de la créatinurie.

Pour vérifier le bien fondé de cette hypothèse, on pouvait chercher si l'on n'obtiendrait pas le phénomène inverse, c'est-à-dire l'apparition de la créatinurie avec des injections massives d'insuline qui, comme nous l'apprenait alors notre maître M. le P^r Noël FIESSINGER, par des perfusions de foie, possède un pouvoir hautement glycogénolytique, directement, sans l'intermédiaire de l'adrénaline.

Un moyen d'études s'ouvrait tout naturellement à nous, par l'introduction récente en France du choc insulinique, dans le traitement des démences précoces, utilisé dans certains services psychiâtriques.

Nous avons observé dans ces conditions l'élimination urinaire des corps créatiniques; d'autre part, nous avons cherché à étudier parallèlement le mode d'utilisation des réserves de glycogène par l'étude de la glycémie.

DESCRIPTION DE LA THERAPEUTIQUE INSULINIQUE.

Le but que se proposent les psychiatres est de provoquer une série de comas insuliniques quotidiens.

Des injections d'insuline sont effectuées, jusqu'à atteinte de la dose nécessaire, qui est alors répétée. Les doses nécessaires à la production du coma sont extrêmement variables, comprises entre 50 et 200 unités, selon les individus.

Méthode employée par MM. Ducosté et P. Guyot¹.

Un progrès dans la précision des doses nécessaires est obtenu en supprimant les hydrates de carbone de l'alimentation pendant les trois jours qui précèdent l'insulinothérapie. Dans ces conditions, le coma s'observe dans un délai et à une dose relativement fixe, pour les divers sujets : du 4^e au 10^e jour et pour des doses variant entre 50 et 70 unités d'insuline.

(1) Nous tenons à remercier M. Ducosté et P. GUYOT, qui nous ont fourni les éléments de ce travail. A la technique ainsi qu'à l'action thérapeutique du choc insulinaire préconisé par SAKEL, de Vienne ont été consacrés un numéro spécial de la Société médico-psychologique de Paris (23 novembre 1936) et un article de P. GUYOT. (Progrès médical 1937, N° 44, 30 octobre).

L'insuline employée est l'insuline Byla, les injections sont pratiquées en deux fois à 7 h. $\frac{1}{2}$ et 9 h. $\frac{1}{2}$.

MECANISME DE LA PRODUCTION DES ACCIDENTS NERVEUX PAR L'INSULINE. L'EPUISEMENT DU GLYCOGENE.

Nous avons étudié les modifications de la glycémie en fonction des doses d'insuline employées et par rapport aux accidents nerveux.

Voici les faits constatés :

1° La chute de glycémie, pour une même dose d'insuline, varie avec les sujets, et pour un même sujet à plusieurs jours d'intervalle (Tabl. 1 et 2).

Etude des réactions individuelles à l'insuline (accidents cliniques comparés à l'hypoglycémie).

TABEAU I. — Le 26 Février 1937.

	Insuline	Glycémie avant l'Insuline	Glycémie minima	Manifestations nerveuses
Av.	70 U	1,11	0,53	Somnolence
Sor.	70	0,86	0,41	Somnolence
Der.	70	1,02	0,49	»
Ham.	60	1,02	0,42	Coma
Lév.	70	1,00	0,51	Somnolence

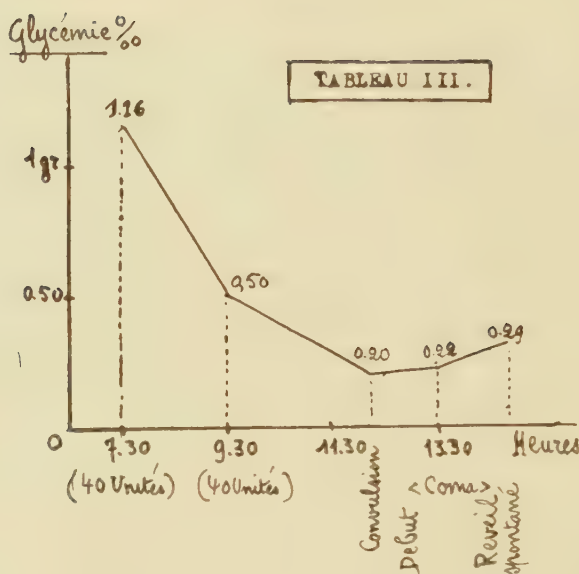
TABEAU II. — Le 2 Mars 1937.

	Insuline	Glycémie avant l'Insuline	Glycémie minima	Manifestations nerveuses
Av.	70 U	1,11	0,26	Coma
Sor.	70	0,87	0,28	Coma
Der.	70	0,85	0,27	Coma
Ham.	50	1,11	0,35	Coma
Lév.	70	1,12	0,29	Coma

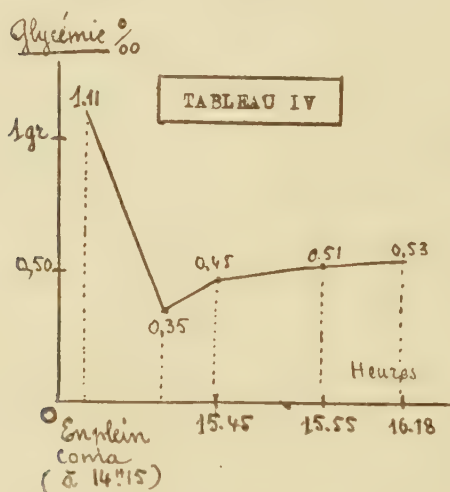
2° Les accidents nerveux sont entièrement indépendants du chiffre de la glycémie, que l'on envisage le taux absolu d'hypoglycémie; ou la grandeur de la chute glycémique. Cette indépendance est rendue particulièrement nette par l'étude de la glycémie au début ou à la fin du coma. Certains malades se réveillent spontanément après deux heures de coma, environ. Si le coma se prolonge après ce laps de temps, on effectue une injection de 20 cc. de sérum glucosé hypertonique à 30 % par voie veineuse, ou de 250 cc. de sérum glucosé isotonique à 47 ‰, par voie sous cutanée. Dans les deux cas, le réveil suit immédiatement la fin de l'injection.

Le tableau III est le type d'une courbe de glycémie. Le sujet a reçu 40 unités d'insuline à 7 h. 30 et à 9 h. 30, la même dose est renouvelée. Le taux minimum de glycémie s'observe à 11 h. 30. A ce moment, on constate des convulsions, mais le coma complet n'est obtenu que deux heures après.

Dans les tableaux IV et V, sont reproduites des courbes de glycémie au moment du réveil, provoqué par le glucose sous-cutané ou intra-veineux.

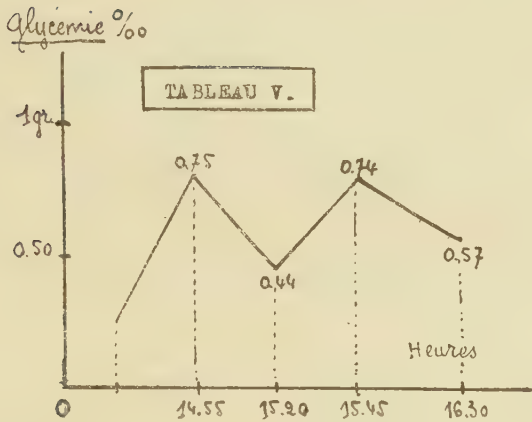


Réveil spontané à 15 h. 30. Glycémie, 0,29.



Réveil provoqué : on injecte par voie sous-cutanée 250 cc. de sérum glucosé à 47 $\frac{0}{100}$ entre 15 h. 45 et 15 h. 55.

Glycémie avant toute injection d'insuline	1,11
Glycémie minima en plein coma	0,35
Glycémie au début de l'injection (15 h. 45)	0,45
Glycémie à la fin de l'injection et au moment du réveil (15 h. 55)	0,51
Glycémie à 16 h. 18	0,53



Réveil provoqué, on injecte par voie intra-veineuse, 20 cc³ de sérum glucosé à 30 % à 14 h. 50. La glycémie qui était pendant le coma et avant l'injection à 0 gr. 25, passe 5' après l'injection, qui coïncide avec le réveil, à 0 gr. 75.

La variabilité d'action de l'insuline sur la chute glycémique et l'indépendance de la glycémie et des accidents nerveux sont bien connues des cliniciens et des biologistes. Pour expliquer le mécanisme d'action de l'insuline, ont été invoqués tour à tour la chloropénie tissulaire par SIGWALD qui a constaté une élévation du chlore sanguin, la glycopénie tissulaire par BAUDOUIN, qui a cherché à vérifier cette hypothèse par des dosages du glucose cérébral.

Pour notre part, nous estimons que l'action de l'insuline est conditionnée par la richesse de l'organisme en glycogène.

Les variations de sensibilité individuelle à l'insuline peuvent être expliquées par les différences individuelles des réserves en glycogène. En effet l'insuline n'agit qu'après épuisement du glycogène. Une

dose, insuffisante en elle-même pour produire le coma peut, lorsqu'elle est répétée quotidiennement, le déterminer à la longue. A l'opposé si le traitement est supprimé un seul jour, la réserve en glycogène se reconstitue partiellement, et le coma ne s'observe que le surlendemain. Enfin, au cours du traitement les doses d'insuline peuvent être diminuées.

CORPS CREATINIQUES URINAIRES.

Les sujets observés étaient tous des déments précoces, entre 20 et 40 ans, sans lésion viscérale, sans fièvre.

Leur élimination créatinique a été étudiée avant l'insulinothérapie, les malades étant soumis à un régime alimentaire normal. Ils étaient tous acréatinuriques. Leur créatininurie par 24 heures était constante aux environs de 1 gr. La concentration créatinique des diverses mictions variait dans des limites étroites.

La suppression des hydrates de carbone pendant 3 jours, ne modifia pas la créatininurie de 24 heures, et ne fit pas apparaître de créatinurie.

Au cours de l'insulinothérapie, nous avons constaté deux ordres de faits :

1° Une apparition de créatine urinaire secondaire aux injections d'insuline, ce phénomène est inconstant.

2°) On constate une hypercréatininurie de 24 heures dans la 1^{re} période de l'insulinothérapie ou période d'épuisement glycogénique. Dans la 2^e période; la créatininurie de 24 heures, reprend son taux antérieur.

TABLEAU VI.

(Feu...) (le 12/1/37).

	Créatininurie en mgr. $\frac{0}{100}$	Créatinurie en mgr. $\frac{0}{100}$
7 h. 30. 1 ^{re} inj. d'Ins. 40 U ..	2.200	0
9 h. 30. 2 ^e inj. d'Ins. 40 U	2.200	50
12 h. Début du coma.		
14 heures	1.000	300
15 h. Fin du coma	1.400	0
17 heures	1.120	66

En dehors du traitement :

Créatininurie $\frac{0}{100}$	900 mgr.
Créatinurie par 24 h.	720 —
Créatinurie	0

TABLEAU VII.

(Lah...) (le 16/1/1937).

	Glycémie	Créatinine en mgr. $\frac{0}{100}$	Créatine en mgr. $\frac{0}{100}$
7 h. 30. 1 ^{re} inj. d'Ins. 40 U ..	1,18	2800	0
9 h. 30. 2 ^e inj. d'Ins. 40 U ...	0,50	3066	0
11 h. 30	0,19		
12 h. 45. Début du coma,			
13 h.	0,21	2933	0
14 h.			
14 h. 30. Réveil.		3200	0

Le 2/2/1937.

7 h. 30. 1 ^{re} inj. d'Ins. 40 U ...	1,16	2800	0
9 h. 30. 2 ^e inj. d'Ins. 40 U ...	0,50	1200	600
11 h. 30	0,20		
12 h. 45. Début du coma,			
13 h.	0,22	2000	400
14 h.			
14 h. 30. Réveil.	0,29	2800	0

En dehors du traitement :

Créatininurie $\frac{0}{100}$ en mgr.	600
— par 24 heures	660
Créatinurie $\frac{0}{100}$ en mgr.	0

TABLEAU VIII.

(Der...)

	Créatinine en mg. $\frac{0}{100}$ 7 h. 30	Créatinine en mg. $\frac{0}{100}$ 14 h. 30	Créatine en mg. $\frac{0}{100}$ 7 h. 30	Créatine en mg. $\frac{0}{100}$ 14 h. 30
18/2. (I)	1200		0	
20/2. (II)	1100		0	
26/2. 70 U d'Ins.				
(III)	1800	1700	0	300
2/3. 70 U d'Ins.	2600	2600	0	0
5/3. 70 U d'Ins.	3000	2600	0	0
9/3. 70 U d'Ins.	1600	1600	200	300
12/3. 70 U d'Ins.	1800		0	

TABLEAU IX.

(Ham...)

	Créatinine en mg. $\frac{0}{100}$ 7 h. 30	Créatinine en mg. $\frac{0}{100}$ 14 h. 30	Créatine en mg. $\frac{0}{100}$ 7 h. 30	Créatine en mg. $\frac{0}{100}$ 14 h. 30
18/2. (I)	650	900	0	0
20/2. (II)	560		0	
26/2. 60 U d'Ins.				
(III)	3400	3600		
2/3. 50 U d'Ins.	1120	560	66	33
5/3. 70 U d'Ins.	1200	1200	0	0
9/3. 70 U d'Ins.	800	600	0	33
12/3. 70 U d'Ins.	700		500	

TABLEAU X.

(Ab...)

	Créatinine en mg. $\frac{0}{100}$ 7 h. 30	Créatinine en mg. $\frac{0}{100}$ 14 h. 30	Créatine en mg. $\frac{0}{100}$ 7 h. 30	Créatine en mg. $\frac{0}{100}$ 14 h. 30
18/2. (I)	560	800	0	0
20/2. (II)	560		0	0
26/2. 70 U d'Ins. (III)	1800	1400	0	0
2/3. 70 U d'Ins.	1400		0	
5/3. 70 U d'Ins.	1200	900	180	300
9/3. 70 U d'Ins.	800	533	0	33
12/3. 70 U d'Ins.	800		0	

TABLEAU XI.

(Sor...).

	Créatinine en mg. $\frac{0}{100}$ 7 h. 30	Créatinine en mg. $\frac{0}{100}$ 14 h. 30	Créatine en mg. $\frac{0}{100}$ 7 h. 30	Créatine en mg. $\frac{0}{100}$ 14 h. 30
18/2. (I)	900		0	
20/2. (II)	1000		100	
26/2. 70 U d'Ins. (III)	2400	1800	400	600
2/3. 70 U d'Ins.	1800		0	
5/3. 70 U d'Ins.	1800	1060	200	300
9/3. 70 U d'Ins.	1100	800	100	200
12/3. 70 U d'Ins.	1070		100	

LÉGENDE DES TABLEAUX VIII, IX, X ET XI.

I. Régime alimentaire normal jusqu'au 18 février inclus.

II. Régime pauvre en Hydrates de Carbone, du 18 au 21 février (40 grs d'H. de C. par jour).

III. L'insulinothérapie est commencée le 22 février.

TABLEAU XII.

(Abt...)

Dates	Insuline	Créatinine	
		°/°°	par 24 h.
18/2. Régime normal		560	728
20/2. Régime sans H. de C. ..		560	812
22/2. Début de l'insuline ...	40 U		
26/2	70	1600	2320
2/3	70	1400	2100
5/3	70	1120	1736
9/3	70	800	1200
12/3	70	800	1440
26/3	30	1000	900

(Ham...)

Dates	Insuline	Créatinine	
		°/°°	par 24 h.
18/2. Régime normal		650	928
20/2. Régime sans H. de C. ..		560	1120
22/2. Début de l'insuline			
26/2	60 U	3400	1870
2/3	50	1120	2240
5/3	50	1120	1050
9/3	70	800	1000
12/3	70	700	1260
26/3	35	530	550

INSULINE ET METABOLISME DES CORPS CREATINIQUES.

L'insuline agit sur le métabolisme des corps créatiniques :

1°) Après des injections à l'animal d'insuline à doses convulsivantes, on observe une diminution du phosphagène musculaire (DULIÈRE, MOSCHINI), comme dans d'autres contractures, provoquées par la véraltrine, le chloroforme (DULIÈRE). Il est difficile de savoir si ce phénomène est dû à l'insuline ou aux convulsions. En effet, avant l'apparition de celles-ci, existe au contraire une augmentation du phosphagène (MOSCHINI).

2°) L'insuline diminuerait le taux de la Créatinémie, parallèlement à celui de la glycémie (KOPLOWITZ, FREY) et à celui de la phosphatémie (SOKLEY et ALLEN, ALLEN, DICKSON et MARDOWITS).

3°) L'insuline a une action double sur la Créatinurie : à doses faibles, elle réduit la Créatinurie physiologique (CORBIA), la Créatinurie des Basedowiens (ISHIKAWA); à fortes doses et sans adjonction d'hydrates de carbone, elle fait au contraire apparaître la Créatinurie chez des animaux normalement acréatinuriques (BRENTANO).

En résumé, on ne peut préciser ni l'action de l'insuline sur la Créatine musculaire, en raison de la complexité des phénomènes se déroulant au cours de l'expérimentation ni son influence sur la Créatine sanguine, en raison des critiques auxquelles est exposée

la technique de dosage de la Créatinémie (KOPLOWITZ dose la Créatine du sang total).

Par contre, les variations de la Créatinurie secondaires à l'insuline peuvent être définies : réactions en sens inverse selon les doses d'insuline, comme le montre notre double série d'expériences.

Ce résultat n'a rien de paradoxal. Il concorde avec nos connaissances des propriétés de l'insuline, dont l'action constante sur le muscle est d'augmenter la combustion du glucose, mais cette combustion étant en proportion de la quantité injectée peut agir sur le métabolisme endogène de deux façons exactement opposées; à faible dose, elle active sans épuiser, à fortes doses, elle active et épuise.

La diminution du glycogène après des injections répétées d'insuline a été constatée au niveau du muscle et du foie par de nombreux auteurs. En perfusant le foie avec des insulines pures, standard ou cristallisé, NOEL FIESSINGER, H. BÉNARD, M. HERBAIN et DERMER ont constaté la lyse du glycogène hépatique.

C'est en épuisant les réserves en glycogène que l'insuline détermine la Créatinurie. C'est en assurant une meilleure combustion tissulaire du sucre injecté qu'elle fait disparaître la Créatinurie pathologique.

CONCLUSIONS

I. CONDITIONS PATHOLOGIQUES DE LA CREATINURIE.

1°) L'adulte, dans des conditions normales d'alimentation, n'élimine pas de Créatine. La Créatinurie apparaît après absorption de doses de Créatine supérieures à 2 grammes. Le rejet de Créatine, pour une dose inférieure à ce chiffre, exprime une intolérance de l'organisme à la Créatine exogène.

2°) La Créatinurie spontanée et à un moindre degré l'intolérance à la Créatine exogène traduisent chez l'adulte un état pathologique.

3°) Au cours de l'insuffisance cardiaque, on peut observer la Créatinurie spontanée, habituellement modérée, et sans parallélisme avec la gravité de l'atteinte clinique. Les troubles viscéraux en particulier hépatiques et rénaux secondaires à la défaillance du myocarde sont trop complexes pour que l'étude de la Créatinurie fournisse des renseignements sur le degré d'atteinte myocardique. Cependant l'injection combinée de sérum glucosé et d'insuline présente dans une certaine mesure, une signification pronostique. Diminuant la Créatinurie, elle comporte un bon pronostic

et permet de présumer de l'efficacité de la thérapeutique glucose-insuline. Augmentant ou faisant apparaître la Créatinurie, elle est le signe d'une évolution sévère, que le traitement insuline-glucose ne pourra qu'aggraver.

4°) Les cirrhoses s'accompagnent d'hypocréatinurie et de Créatinurie spontanée modérée. Le syndrome urinaire est parallèle aux autres tests d'insuffisance hépatique.

5°) Les atrophies musculaires, secondaires ou primitives, présentent une Créatinurie spontanée et massive.

6°) L'insuline a un double effet sur les corps créatiniques urinaires. A dose modérée et associée au glucose, elle fait disparaître la Créatinurie spontanée pathologique. A doses massives, produisant des accidents nerveux, elle entraîne de l'hypercréatinurie constante, et une Créatinurie transitoire.

II. METABOLISME CREATINIQUE ET BIOCHIMIE MUSCULAIRE.

1°) La contraction musculaire est marquée par la glycolyse et l'hydrolyse du Phosphagène avec libération de Créatine. Celle-ci est transformée en Créatinine par l'organisme, au niveau du muscle et du foie.

2°) Le travail musculaire, les injections musculaires, l'hyperthermie spontanée, provoquent de l'hypercréatinurie.

3°) La Créatinurie s'observe sous deux conditions opposées, qui peuvent s'associer. Lors d'un excès de combustions musculaires d'une part, l'organisme est alors saturé de Créatine, une partie seulement est transformée en Créatinine, une partie passe directement dans les urines (hyperthermie, maladie de Basedow, insuline à hautes doses).

D'autre part, la Créatinurie s'observe par un défaut de transformation de Créatine en Créatinine, dans les atrophies musculaires, et à un moindre degré dans l'insuffisance hépatique. L'insuline à doses modérées et associée au glucose, améliore les échanges musculaires et permet cette transformation, en faisant disparaître la Créatinurie.

4°) Le métabolisme des corps créatiniques est intimement lié au fonctionnement musculaire. L'apparition de Créatine urinaire traduit un trouble musculaire, soit par défaut, soit par excès.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
Noël FIESSINGER.

Vu : *Le Doyen,*
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1^{re} PARTIE

CHAPITRE PREMIER.

Historique.

- BOUKOVALA. — Contribution à l'étude physiopathologique de la Créatininémie. (*Thèse Méd. Montpellier*, 1924).
- CAHN et HOUGET. — Biochimie de la contraction musculaire. (N° 113). *Actualités scientifiques et industrielles*.
- DEFFINS. — Les corps Créatiniques urinaires (*Thèse Méd. Paris*, 1919).
- DÉROT. — La Créatininémie (*Thèse Méd. Paris*, 1932).
- HUNTER. — Créatine and Créatinine. Monographie (*Longmanns, Green and Co London*, 1928).
- KAYSER. — Créatine et Créatinine (N° 178).
Métabolisme des corps Créatiniques (N° 179). *Actualités scientifiques et Industrielles* (1934).
De la Créatine et de la Créatinine envisagées au point de vue chimique, physiologique et pathologique (*Thèse Méd. Paris*, 1934).
- ROSE. — The Metabolism of Creatine and Creatinine (*Annual Rev. of Biochem*, 1933, 2, 187).
- TURRIES. — Créatininémie et Métabolisme Créatinique. Recherches cliniques. (*Thèse Méd. Montpellier*, 1926).
- WAHL (Mlle). — Créatinine et Créatine. (*Thèse Méd., Paris*, 1918).

CHAPITRE II

Propriétés physiques et chimiques.

- ABDERHALDEN (E.) et SICKEL (H.). — Bildung von Guanidino-
verbindungen bei der Einwirkung von Guanidin auf
Aminosäureester. II Mitt. Bildung von Kreatin aus Sar-
kösinäthylester und guanidin bzw. Cyanamid. (*U. S.*
W.-Z. Physiol. Chem., 1928, 175, 68).
- SASAKI. — J. Chosen. *Méd. Assoc.*, 1930, 20, 1821 (d'après
KAYSER).
- SATO (W.). — Creatine and Creatinine II. Influence of organ
extracts, bacteria and pH on Creatine and Creatinine.
Sei-i-Kwai. *Méd. J.* 1929. 48, N° 8 (d'après KAYSER).
- VOLHARD (J.). — Über die Synthese des Kreatins Sitzungsber.
Köngl. Bayer. Akad. Wissensch. 1868, 11, 472.

CHAPITRE III

Techniques de dosage.

- BÉNÉDICT. — A method for the purification of nitric acid
for Creatinine determination. (*Journ. of. Biol. Chem.*,
1922, 54, 239 et 1929, 82, 1).
- BINET (L.), DEFFINS et RATHERY (F.). — Dosage de la Créa-
tine et de la Créatinine dans l'urine. (*C. R. Soc. Biol.*,
1914, 76, 544).
- BINET (L.), DEFFINS et RATHERY (F.). — De l'influence de la
présence dans l'urine d'acide acétylacétique sur le do-
sage exact de la Créatinine et de la Créatine par la mé-
thode colorimétrique de FOLIN. (*C. R. Soc. Biol.*, 1914,
77, 479).
- CAHN (Th.), HOUGET (J.) et JACQUOT (R.). — Modifications
chimiques accompagnant la contraction musculaire et
l'hyperthermie. I. Description et critiques des mé-
thodes analytiques. (*Ann. phys. et phys. Chim. Biol.*,
1933, 9, 205).

- FOLIN (O.) et DOISY (E.). — Impure picric acid as a source of error in Creatine and Creatinine determinations (*J. Biol. chem.*, 1937, 28, 349).
- HARDEN et NORRIS. — The Diacetyl reaction for protein. (*J. Phys.*, 1911, 42, 332).
- MAILLARD. — *Journal de Physiol. et Pathol. de France*. (1910, p. 183).
- WALPOLE. — The direct determination of Creatine in pathological urine. (*J. Physiol.*, 1911, 42, 301).

CHAPITRE IV

Répartition dans l'organisme.

- BALDWIN (E.) et NEEDHAM (D.). — On phosphorus metabolism in embryonic life III. Phosphagen in avian development. (*J. Exp. Biol.*, 1933, 10, 105).
- BOYLAND (E.). — Creatine and phosphorus compounds in malignant tumours. (*J. Physiol.*, 1932, 75, 136).
- CHANUTIN (A.). — A study of the effects of creatine on growth and its distribution in the tissues of normal rats. (*Journal of Chem. Biology.*, 1927, p. 549). The effects of fasting and creatine ingestion upon the creatine and nitrogen content of the white rat. (*J. Biol. Chem.*, 1930, 87, VIII).
- GÉRARD (R.) et TUPIKOW (N.). — Creatine in medullated nerve. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a Méd.*, 1930, 27, 360). Creatine in nerve and muscle. (*Amer J. Physiol.*, 1931, 97, 523).
- SATO (N.). — Fate of Creatinine in the incubated hen's egg. (*Sei-i-Kwai. Méd. J.*, 1929, 48, N° 8 (d'après KAYSER)).
- WOLLMER (H.). — Untersuchungen über den Kreatin-und Phosphorsäuregehalt verschiedener Herzteile. (*Z. Ges. Exp. Méd.*, 65, 522).
- STRUCK (H.-C.) et VISOCHER (M.-B.). — Effects of prolonged administration of moderate doses of creatine in rats. (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1937, 35, 532).

CHAPITRE V

Le sang.

- BEHRE (J.-A.) et BÉNÉDICT (S.-R.). — Studies on creatine and Creatinine metabolism. On the question of the occurrence of Creatinine in blood. (*J. Biol. Chem.*, 1922, 52, 11).
- BEHRE (J.-A.) et BÉNÉDICT (S.-R.). — Experiments on the precipitation of Creatinine rubidium picrate from blood plasma filtrates. (*J. Biol. Chem.*, 1937, 117, 415).
- BÉNÉDICT (S.-R.) et BEHRE (J.-A.). — *J. Biol. Chem.*, 1935, 113, 181.
- BOHN (H.), FRIEDSAM (A.), et HAHN (F.). — *Zentralblatt für Inn. Méd.*, 1935, 56, 473.
- DANIELSON (J.-S.). — On the presence of Creatinine in blood. *J. Biol. Chem.*, 1936, 113, 181).
- DUNAN (J.), VAGUE (J.), et HAIMOVICI (H.). — Le métabolisme créatinique dans les troubles humoraux post-opératoires. (*Gaz. Hop.*, 1937, N^{os} 75 et 77, p. 1181 et 1213).
- GAEBLER (O.-H.). — Further studies on blood Creatinine. (*J. Biol. Chem.*, 1930, 89, 541).
- GAEBLER (O.-H.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Méd.* (1935, 32, 771).
- GAEBLER (O.-H.). — *Proc. Am. Soc. Biol. Chem.* (1936, B. et *J. Biol. Chem.*, 1936, 114).
- GAEBLER (O.-H.). — The apparent Creatinine of serum and laked blood ultrafiltrates. (*J. Biol. Chem.*, 1937, 117, 397).
- GAEBLER (O.-H.) et KELTCH (A.-K.). — On the nature of blood creatinine. (*J. Biol. Chem.*, 1928, 76, 337).
- GAVRILA (J.), VIOR (V.) et RAMNEANTZU. — La créatininémie et la créatinémie chez l'homme normal et dans quelques cas pathologiques. (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, 100, 380 et 381).
- GREENWALD (I.) et GROSS. — A note on rubidium and caesium creatinine picrates. (1924, 59, 613).

- GREENWALD (I.) et MAC GUIRE (J.). — The estimation of Creatinine and Creatine in the Blood. (*J. Biol. Chem.*, 1918, 34, 108).
- KOPLOWITZ (E.). — Bestimmung des Kreatinins und des Kreatins in kleinen Blutmengen. (*Bioch. Z.*, 1929, 211, 475).
- LIEVERATO (S.). — Sull'importanza fisiopatologica e diagnostica della creatina e della creatinina. (*Scritti Méd. in onore Gabbi*, 1930, 1, 290) (d'après KAYSER).
- LINNEWEH (F.). — *Klin. woch.*, 1935, 14, 293.

CHAPITRE VI

Urines.

Créatinine.

- BRANDT-REHBERG (P.). — Studies on Kidney fonction I Biochem. J. 1926, 20, 448.
- Über die Bestimmung der Menge des Glomerulus filtrats mittels Kreatinins al Nierensfunktionspruefung, nebst einigen. Beineskingen Bemerkungen uber die Theorien der Harnbereitung. *Z. Inna. Med.*, 1929, 367.
- SHAFFER (P.). — The excretion of Creatinin and Creatin in health and disease. *Am. J. Physiol.*, 1908, 23, 1 .
- SHANNON (J.), JOLLIFE (N.) et SMITH (M.). — The excretion of urine in the dog., VI. The filtration and secretion of exogenous creatinine. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 26, 1. 880.

Créatine.

- ABDERHALDEN (E.) et BUADZE (S.). — Fortgesetzte Studien ueber die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im Tierischen Organismus, Zugleich ein Beitrag zum Problem des Purinstoffwechsels, III. *Z. ges. Exp. Med.*, 1930, 69. 561.
- BEUMER (H.) et FASOLD (H.). — Der Abbau alimentaren Kreatins als Spezifische Reaktion des geschlechtsreifen Organismus. *Klin. Woch.*, 1931, 10, 937.

- BOOTHBY (W.), SANDIFORD (I.), SANDIFORD (K.) et SLOSSE (J.).
— The effect of the thyroxine on the respiration and nitrogenous metabolism of normal and myxoedematous subjects. I. *Ergebn. Physiol.*, 1925, 24, 728.
- BUHLER (F.). — Über den Einfluss der Sexualhormone auf den Kreatinstoffwechsel. *Z. ges. Exp. Med.*, 1933, 86, 638.
- BURGER (M.). — Beiträge zum Kreatininstoffwechsel. III. Über die Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin im Fieberanfall. *Z. ges. Exp. Med.*, 1921, 12, 1.
- BURGER (M.) et MACHWITZ (H.). — Ein Beitrag zur Frage der Kreatin und Kreatininausscheidung bei Diabetikern. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1913, 74, 222.
- CORBIA. — L'influenza del Pancreas nel metabolismo dei corpi creatinici. *Clin. pediat.*, 1928, 10, 195.
- KAYSER (F.). — Variations de la Créatininurie sous l'influence des hyperthermies provoquées. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1934, 16.
- LIGHT (A.) et WARREN (C.). — Creatinuria in adolescent males. *J. Biol. Chem.*, 1934, 104, 121.
- KEPLER (E.) et BOOTHBY (W.). — Creatinuria in hyperthyroidism. *Am. J. Med. soc.*, 1931, 182, 476.
- MUHLBOCK (O.) et KAUFMANN (C.). — Ist die Fähigkeit exogenes Kreatin abzubauen eine Zepfische Reaktion des geschlechtlichen Organismus. *Arch. Gynakol.*, 1932, 151, 706.
- Kreatinurie nach parentaler Kreatinbelastung und ihre Beziehung zur Ovarialfunktion. *Z. Ges. Exper. Med.*, 1932, 85, 272.
- NITZESCU (I.-I.) et GONTZEA (I.). — Hormone gonadotrope préhypophysaire et Créatinurie. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, p. 80.
- PALMER (W.), CARSON (D.) et SLOAN (L.). — The influence of iodine on the excretion of creatine in exophthalmic goiter. *J. Clin. Invest.*, 1929, 6, 297.
- REMEN (L.). — Kreatinurie und Ovarialfunktion. *Z. Exp. Med.*, 1932, 81, 223.
- SCHITTENHELM. — 45 Kongress der Deutsch. Gesell. f. Inn. Med.

- SCHRIRE (I) et ZWARENSTEIN (H.). — The influence of the gonads on protein metabolism. Urinary creatine after castration. *Biochem*, 1932, 26, 118.
- An effect of injection of saline suspensions of testes and testicular extracts on urinary creatinine after castration. *Bioch. J.*, 1932, 26, 1886.
- Effect of injection of anterior pituitary extracts on urinary creatinine in normal and castrated rabbits. Tolerance of normal and castrated animals to injected creatine. *Bioch. J.*, 1935, 27, 1337.
- The effects of ovariectomy and of injection of gonadal and anterior pituitary extracts on urinary creatinine in female rabbits. *Bioch. J.*, 1934, 28, 356.
- THORN (G.-W.). — Creatine Studies in thyroid disorders *Endocrinology*, 1936, 20, 128.
- VEDEL, PUECH et LANG. — A propos du métabolisme chez les eunuques. *Rev. Franc. d'endocrinologie*, 1926, 4, 332.

CHAPITRE VII

Métabolisme.

1) Origine de la Créatine.

- ABDERHALDEN (E) et BUADZE. — Die Herkunft des Kreatins, bzw. Kreatinins im tierischen Organismus, zugleich ein Beitrag zur Kenntniss des Purinstoffwechsels. *Med. Klin.*, 1929, 25, 11.
- Fortgesetzte Studien über die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus, zugleich ein Beitrag zum Problem des Purinstoffwechsels., III. Mit. *Z. ges. Exp. Med.*, 1930, 69, 561.
- Weitere Studien über das Schicksal des Histidins im tierischen Organismus. *Z. Physiol. Chem.*, 1931, 200, 87.
- ABDERHALDEN (E.) et SICKEL (H.). — Bildung von Guanidinoverbindungen bei der Einwirkung von Guanidin auf Aminosäureester. II. Mitt. Bildung von Kreatin aus Sar-

- kosinäthylester und Guanidin bzw. Cyanamid. U. S. W...
Z. Physiol. Chem., 1928, 175, 68.
- BAUMANN (L.) et HINES (H.). — The origin of creatine. *J. Biol. Chem.*, 1917, 31, 549 et 1918, 35, 75.
- BAUMANN et MARKER. — The Origin of Creatine. *J. Biol. Chem.*, 22, 49.
- BERGMANN (M.) et ZERVAS (L.). — Synthese des Glykocyamins aus Arginin und Glykokoll. Ein Beitrag zur Kreatinfrage. *Z. Physiol. Chem.*, 1927, 172, 277.
- Synthese des Kreatins aus Sarkosin und Arginin. Neue Synthese des Methylguanidins. *Z. Physiol. Chem.*, 1928, 173, 80.
- BRAND (E.) et HARRIS (M.). — On the origin of creatine. *J. Biol. Chem.*, 1931, 92, LIX.
- Some aspects of intermediary protein metabolism. *Science*, 1933, 77, 589.
- BRAND (E.), HARRIS (M.), SANDBERG (M.) et RINGER (A.). — Studies on the origin of creatine. *Amer. J. Physiol.*, 1929, 90, 296.
- BRAND (E.), HARRIS (M.), SANDBERG (M.) et LASKER (M.). — Further studies on the origin of creatine. *J. Biol. Chem.*, 1930, 87, IX.
- CHANUTIN. — (loc. cit.)
- GRANT, LORIMER, CHRISTMAN (A.) et LEWIS (H.). — Exogenous arginine as the precursor of creatine in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1929, 27, 231.
- MYERS (V.) et FINE (M.). — The creatine content of muscle under normal conditions. Its relation to the urinary creatinine.
- The influence of starvation upon the creatine content of muscle. *J. Biol. Chem.*, 1913, 14, 9 et 15, 283.
- PALLADIN (A.) et WALLENBURGER (L.). — Contribution à l'étude de la formation de la créatine dans l'organisme animal. *C. R. Soc. Biol.*, 1915, 78, 111.
- SHAPIRO (B.) et ZWARENSTEIN (H.). — The influence of the administration of arginine and histidine on the excretion of creatine. *Biochem. J.* 1930, 26, 1880.
- THOMAS (K.), MILHORAT (A.) et TECHNER (F.). — Untersuchur-

- gen über die Herkunft des Kreatins. Ein Beitrag zur Behandlung progressiver Muskelatrophien mit Glykokoll. *Z. Physiol. Chem.*, 1932, 205, 93.
- Weitere Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins. *Z. Physiol. Chem.*, 1933, 214, 121.

2) Transformation de Créatine en Créatinine.

- BÉNÉDICT et OSTERBERG. — Studies on Creatine and Creatinine metabolism. The Metabolism of Creatine. *J. Biol. Chem.*, Mai 1923, 56, 229.
- BOLLMANN. — The influence of protein metabolism on the conversion of creatine to creatinine. *J. Biol. Chem.*, 1929, 85, 169.
- GOTTLIEB (Z.). — fur Phys. Chem., 1908, 467.
- GOTTLIEB et SLANGASSINGER (Z.). — fur Phys. Chem., 1907, 1.
- HAMMETT (F.-S.). — Creatinine and Creatine in muscle extracts. A comparison of the rate of Creatinine formation from Creatine in extracts of brain and muscle tissue. *J. Biol. Chem.*, 19, 347.
- LYMAN et TRIMBY. — The excretion of Creatine in Creatinine parenterally introduced. *J. Biol. Chem.*, 29, 2.
- MONROT (Mlle G.). — La production synthétique des composés créatiniques au cours de l'inanition protéique. *Bull. Soc. Ch. Biol.*, 1936, 1513.
- ROSE, ELLIS et HELMING. — The transformation of Creatine into Creatinine by the male and female human organism.
- ROSE et DIMMITT. — Experimental studies on creatine and creatinine. The fate of creatine and creatinine administered to a man. (*J. Biol. Chem.*, 1916, 26, 345.
- SCAFIDI. — *Archiv. Ital. Biol.*, 1913, 162.
- *Archiv. Ital. Biol.*, 1914, 153.

3) Théories.

- TERROINE (E.-F.). — Le métabolisme de l'Azote. Dépenses, besoins, couverture. Paris, 1933. (*Presses Universitaires de France*).

- TERROINE (E.-F.), BONNET (R.) et MONROT (Mlle G.). -- Les causes de la Créatinurie. *Arch. Intern. Physiol.*, 1936, 42, 381.
- TERROINE (E.-F.), GIAJA (Al.) et BAYLE (L.). -- Formation de la créatine et des corps puriques au cours de la dégradation des matières protéiques exogènes. *Bull. Soc. Ch. Biol.*, 1932, 14, 900.
- RIESER (O.) et BRENTANO (C.). — Untersuchungen über die Entstehung der Kreatinurie I. Mitt : Acidose und Kreatinurie. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1930, 155, 1.
- BRENTANO (C.). — Untersuchungen über die Entstehung der Kreatinurie II, Mitt : Die Beziehungen zwischen Kreatinurie und Muskelglykogen. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1930, 155, 21.
- Weitere Untersuchungen über die Beziehungen der Kreatinurie zum Muskelglykogen, III. *Arch. f. Exp. Path. u. Pharma.*, 1931, 163, 156.
- Über die Beziehungen der Kreatinurie zum Muskelglykogen beim Menschen. *Z. Klin. Med.*, 1932, 120, 249.
- Verh. Deutsch Ges. inn. Med. Wiesbaden., 47, Congr. 441, 1935.

II^e PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Composition chimique du muscle.

- EGGLETON (P.) et EGGLETON (G.-P.). — Determination of phosphagen and other phosphorus compounds in muscle tissue. *J. Physiol.*, 1929, 68, 193.
- FERDMANN (D.) et FEINSCHMIDT (O.). — Über die Verteilung der Kreatinphosphorsäure in verschiedener Muskeln. *Z. Physiol. Chem.*, 1928, 178, 173.
- HOUGET. — Composition du muscle, du foie et du sang des chiens normaux. *Ann. de Physiol. et de Phys. Biol.*, 1933, N° 2, p. 246.

- MASAYAMA (T.), RIESSER (O.) et BRENTANO (C.). — Zur Frage der Beziehungen zwischen Kohlehydrat. und Kreatinstoffwechsel im Muskel. *Klin. Woch.*, 1931, 10, 840.
- MAYER (A.) et SCHAEFER (G.). — Recherches sur la teneur des tissus en lipoides, III. *Journ. de Physiol. et de Pathol. Gén.*, 1913, 15, 773.
- PALLADIN (A.) et EPELBAUM (S.). — Über den Gehalt der Weissen und roten Muskeln von Meerschweinchen an Kreatinphosphorsäure und Kreatin. *Z. Physiol. Chem.*, 1928, 178, 179.
- RATHERY (F.), GIBERT (Mlle S.) et LAURENT (Mlle Y.). — Etude sur la Glycogénèse. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1932, 14, 327.
- ROCHE (Mme A.). — Inanition protéique, réserves azotées et constitution des protéines musculaires. *Thèse Fac. Méd., Marseille*, 1933.
- TERROINE (E.-F.) et WEILL (J.). — Indices lipocytiques des tissus au cours d'états pathologiques variés. I. *Journ. de Physiol. et de Pathol. Gén.*, 1913, 15, 429.

CHAPITRE II

Elimination urinaire créatinique et créatine musculaire.

- BURGER (M.). — Beiträge zum Kreatininstoffwechsel. I. Die Bedeutung des Kreatininkoeffizienten für die quantitative Bewertung der Muskulatur als Körper gewichtskomponente. II. Die Kreatin und Kreatininausscheidung bei Störungen des Muskelstoffwechsels. *Z. ges. Exp. Med.*, 1919, 9, 262 et 361.
- CARPENTIER (G.) et BRIGAUDET (M.). — Variations quantitatives de la Créatinine urinaire au cours du travail musculaire et de l'exercice physique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, 9, 1085.
- CHANUTIN (A.) et KINARD (F.). — The relationship between muscle creatine and creatinine coefficient. *J. Biol. Chem.*, 1933, 99, 125.

- FERDMANN (D.) et FEINSCHMIDT (O.). — Über den Einfluss des Trainierens des Muskels auf seinen Gehalt an Phosphorverbindungen. *Z. Physiol. Chem.*, 1929, 183, 261.
- HOGDSON (P.) et LEWIS (H.). — Physical development and the excretion of creatine and creatinine by women. *Amer. J. Physiol.*, 1928, 87, 288.
- MYERS (V.) et FINE (M.). — I. The Creatine content of muscle under normal conditions. Its relation to the urinary creatinine.
- II. The influence of the starvation upon the creatinine content of muscle. *J. Biol. Chem.*, 1913, 14, 9 et 15, 283.
- PALLADIN (A.) et FERDMANN (D.). — Über den Einfluss des Trainings der Muskeln auf ihren Kreatingehalt. *Z. Physiol. Chem.*, 1928, 174, 284.

CHAPITRE IV

Travail musculaire.

Variations Tissulaires.

- BEATLY (F.) et MILROY (T.-H.). — The role of the phosphates in Carbohydrate metabolism in skeletal muscle. *Journ. of. Physiol.*, 1925, 60, 378.
- CAHN (Th.) et HOUGET (J.). — Modifications chimiques accompagnant le travail musculaire et l'hyperthermie. I. Revue critique de nos connaissances sur la chimie de la contraction musculaire. *Ann. Physiol. et Phys. Chim. Biol.*, 1935, 9, 1.
- EMBDEN (G.) et JOST (U.). — Über die Spaltung des Lactacidogens bei der Muskelkontraktion. *Z. f. Physiol. Chem.*, 1928, 179, 24.
- EMBDEN (G.), SCHMITZ (U.) et MEINCKE (P.). — Über den Einfluss der Muskelarbeit auf den Lactacidogengehalt der quergestreiften Muskulatur. *Z. f. Physiol. Chem.*, 1921, 113, 10.

- HOUGET (J.). — Modifications chimiques accompagnant la contraction musculaire et l'hyperthermie. III. Variations de composition du muscle, du sang et du foie, après un travail prolongé. *Ann. Physiol. et Phys. Chim. Biol.*, 1933, 9, 277.
- IRVING (L.). — Phosphoric acid changes in worked mammalian muscle. *Am. Journ. of Physiol.*, 1928, 83, 393.
- MEYERHOFF (D.) et MEYER (R.). — Über den Milchsäurestoffwethsel im lebenden Tier Pflügers. *Archiv.* 1924, 204, 448.
- MOSCHINI (A.). — Influence exercée par la section du sciatique et du tendon d'Achille sur le phosphagène et le gastrocnémien de grenouille. *Arch. Intern. Physiol.*, 1930, 32, 305.
- PALLADIN (A.) et SIGALOVA (Mlle R.). — Contribution à l'étude de la biochimie de l'acide créatine-phosphorique. L'influence de la section du nerf sur le taux de l'acide créatine-phosphorique du muscle. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, 15, 1263.

Variations sanguines et urinaires.

- BANG. — Blutmilchsäure und Sauerstoffaufnahme während und nach Muskelarbeit beim Menschen. *Arb. Ph.*, 1933, 7, 544.
- BUBANI. — L'eliminazione urinaria della creatinina nel lavoro muscolare. *Med. Appl. Lavimo.*, 1933, 4, 229.
- CHAILLEY-BERT (P.). — La fatigue, in *Traité de Physiologie Normale et Pathologique*, 8, 293.
- CORDIER (D.) et MAGNE (H.). — Sur le métabolisme des Hydrates de Carbone au cours du travail musculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 102, 899.
- CUTHBERTSON (D.-P.). — The distribution of phosphorus and fat in the resting and fatigued muscles of the cat. *The Bioch. J.* 1925, 19, 896.
- FIESSINGER (N.), BÉNARD (H.), HERBAIN (M.) et DERMER (L.). — L'uréogénèse au cours de la perfusion expérimentale du foie. *R. Soc. Biol.*, 1934, 116, 603.

- FIESSINGER (N.), BÉNARD (H.) et MERKLEN (F.-P.). — Les perfusions du train postérieur chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 119, 1373.
- GOLLWITZER-MEIER (K.) et SIMONSON (E.). — Über die Beziehungen zwischen Sauerstoffverbrauch und Milchsäurebeseitigung nach Körperlicher Arbeit. *proc.*, XIII. *Intern. Physiol. Congrès*, 1929.
- HÉDON (L.). — Créatinurie et contraction musculaire. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, 15, 407.
- HILL (A.-V.), LONG (C.) et LUPTON (H.). — Muscular exercise. Lactic acid ant the supply and utilisation of Oxygen. *Proc. of the Roy. Soc.*, 1924, 96, 438 et 97, 84.
- KACL (K.). — Der Einfluss der Muskelarbeit auf den Kreatin- und Kreatinin-gehalt im Blute normaler Menschen. *Bioch. Z.* 1932, 245, 452.
- KNOLL (W.) et KERKOW (I.). — Creatinine in Harn nach sportlicher. *Arb. Ph.* 1934, 8, 313.
- MANN (J.-C.) et MAGATH (Th. B.). — Die Wirkungen der totalen Leberextirpation. *Erg. der. Physiol.* 1924, 23 212.
- NITZESCO (I.) et GONTZEA (I.). — Métabolisme des corps créatiniques en rapport avec l'effort musculaire.
- PLANET (M.) et CARDOSO (D.). — Influence de l'exercice musculaire sur le phosphore et la créatine du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, 509.
- RESNITCHENKO (M.-L.) et KOSMIN (N.-P.). — Über die Ausscheidung von Säure im Harn bei der Arbeit. *IV. Biochem. Z.*, 1929, 26, 215.
- SCHULUTKO (J.). — Versuch einer Untersuchungen des biochemischen Urinbilds bei einigen Arten von Gewerbearbeit. *Arb. Physiol.*, 1932, 5, 155.
- SCHULZ (W.). — Der Verlauf der Kreatininausscheidung im Harn des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Muskelarbeit. *Pfluger's Arch.*, 1921, 181, 126.
- SKAZALL. — Über den Phosphatstoffwechsel bei Muskelarbeit. *Arb. Ph.*, 1934, 8, 316.
- WLADIMIROW (G.-E.), DMITSE (G.-A.) et OURISON (A.-P.). — *J. Ph. U. R. S. S.*, 1933, 16, 898.

Variations de la chronaxie.

- BOURGUIGNON et LAUGIER, (H.). — *C. R. Ac. des Sciences*, 1928, 187, 846.
- LAUGIER (H.) et NÉOUSSIKINE (Mlle B.). — Modifications tardives de la Chronaxie après le travail électriquement provoqué. *C. R. Ac. Sc.*, 1931, 192, 284.
- VIZIANO (A.). — Sul comportamento della cronassia dopo un lavoro extenuante. *Rass. Méd. Exp. lav. ind.*, 1933, 125.

CHAPITRE V

Métabolisme des corps créatiniques et muscle.

- BORDI (P.). — Scissione e risintesi del fosfogeno e cronassia. *Verh. 14. Intern. Kongr. Physiol.*, 1932-39 et *Ateneo Parm.*, 1932, 4, 755 et 1933, 5, 75.
- CAHN (Th.) et HOUGET (J.). — Le rôle de l'acide créatine-phosphorique dans la contraction musculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 109, 1355.
- ESSER. — Sympathique et muscles striés. *Arch. Int. Phys.*, 1936, 473.
- LAPICQUE. — Action des nerfs sympathiques sur la chronaxie des muscles striés. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 103, 875.
- MEYERHOF (O.). — Über die Bedeutung der Guanidinophosphorsäuren für die Muskelfunktion. *Naturwiss.*, 1929, 17, 283.
- NACHMANSON (D.). — Über den Zerfall der Kreatinphosphorsäure im Zusammenhang mit der Tätigkeit des Muskels. III. *Biochem. Z.*, 1929, 213, 262.
- Sur la relation de la chronaxie musculaire avec la décomposition du phosphate de créatine. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 101, 1086.

III^e PARTIE

CHAPITRE II

Corps créatiniques urinaires chez les cardiaques.

Généralités

- BINET (L.) et WELLER (G.). — La répercussion des états endocriniens sur le cœur. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935, p. 1483.
- VIALARD. — Le chlorure de Calcium dans les affections cardiaques. *Paris Méd.*, 1932, p. 523.

Hydrates de Carbone.

- ANSELME-MARTIN (G.). — L'association sucre-insuline en thérapeutique cardiaque. *Thèse de Méd. de Montpellier*, 1931.
- BICKEL. — Insuline dans le traitement des affections cardiovasculaires, 21^e Congrès français de Médecine, 1930. (*Dans Pr. Méd.*, 1930, N^o 85, p. 1434).
- BOULIN et BALMUS. — *La Médecine*, 1934, 10 juillet.
- CARRIÈRE et HURIEZ. — L'association du glucose et de l'insuline au cours des insuffisances cardiaques. Bases et indications de la méthode. Son action sur les troubles cardiaques de la maladie de Basedow. *Gaz. Hop.*, 1933, 106, N^o 29.
- KISTHINIOS (N.). — Le traitement des cardiopathies par l'association sucre-insuline. Baillière 1933.
- KISTHINIOS (N.) et GOMEZ (D.-M.). — 1) Action thérapeutique du sucre dans l'insuffisance cardiaque. *Pr. Méd.*, 1930, N^o 87, p. 1363.
- 2) Sur le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les sujets présentant de l'alternance du pouls. *Pr. Méd.*, 1931, N^o 54, p. 1026.
- LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et PEGOS (R.). — L'Insuline dans

- la nutrition du cœur des cardiaques. *Pr. Méd.*, 1930, N° 81, p. 1361.
- LOEPER (M.), DE SÈZE (S.) et LESURE. — Variations régionales du soufre du cœur. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 103, 323.
- LOEPER (M.) et LEMAIRE (A.). — Les réserves glycogéniques du cœur. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 103, 209.
- LOEPER (M.), LEMAIRE (A.), et TONNET (J.). — L'amyrase du cœur. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 103, 211.
- LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et MOUGEOT (A.). — Action de certains ferments sur le rythme du cœur. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 104, 160.
- RIMBAULT (L.), BALMÈS (A.) et ANSELME-MARTIN (G.). — L'association sucre-insuline en thérapeutique cardiaque. *Pr. Méd.*, 1931, p. 1647.

Acide Lactique.

- DIAZ et CUENCA. — *La Med. Ibero*, 1930, N° 641.
- DRESEL et HIMMELWEIT. — *Klin. Woch.*, 1929, p. 294.
- EPPINGER, KIRSCH et SCHWARZ. — Das Versagen des Kreislaufes 1927.
- JERWELL. — *Acta Méd. Scandinav.*, 1928, 34.
- MAURIAC, BROUSTET et SERVANTIÉ. — *Gaz. des Hop.*, 1935, 11 décembre.
- MEAKINS. — *J. Clin. Invest.*, 1927, 4, 273.

Créatine.

- BOHN (H.). — Zum Mechanismus des blassen Hochdrucks, vasoaktive und antidiuretische Stoffe im Blut, Liquor und Harn. Kreatin und Kreatinin im Blut und Harn. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Méd.*, 1933, 182.
- BODANSKY (M.) et PILCHER. — Clinical significance of the Creatine Reserve of the Human Heart. *Arch. Int. Med.*, 1937, 59, 232.
- BODANSKY (M.) et PILCHER. — Heart and Skeletal Muscle during recovery from Hyperthyroidism. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 1937, 35, 607.

- BODANSKY (M.) et DUFF (W.-B.). — Age as a factor on the resistance of the albino rat to thyroxine, with further observations, on the creatine content of tissues in experimental hyperthyroidism.
The influence of pregnancy on resistance to thyroxine with data on the creatine content of the maternal and foetal myocardium. *Endocrinology* 1936, 20, 537 et 541.
- CASTAGNA (S.). — Azione della creatina e creatinina sul cuore. *Studi. Sassari.* 1928, 6, 319 (d'après KAYSER).
- CLARK (A.), EGGLETON (G.) et EGGLETON (P.). — 1) Phosphagen and Cardiac Function. *J. Physiol.*, 1931, 72, 25, et 1932, 74, 7.
2) Phosphagen in the perfused heart of the frog. *J. Physiol.*, 1932, 75, 352.
- FIESCHI (A.) et GAVAZZENI (M.). — Sul chimismo cardiaco. VI. Fosfagene, fosforo e creatina nel miocardio nel corso della tireotossicosi acuta. *Riv. Pat. Sper.*, 1932, 9, 17.
- KINDLER (E.). — *Klin. Woch.*, 1936, 15, 267.
- SEECOFF (D.-P.), LINGER (C.-R.) et MYERS (V.-C.). — Différences dans la teneur en créatine du myocarde ventriculaire droit et gauche. *Arch. Int. Méd.*, 1935, 53, N° 4.

CHAPITRE III

Corps créatiniques urinaires chez les hépatiques.

- BODANSKY (M.). — Comparison of Glycine and guanidino acetic acid as precursors of creatine. *J. Biol. Chem.*, 1936, 115, 641.
- LONDON et BOLJARSKI. — *Z. Phys. Chem.*, 1909, 465.
- MELLANBY (E.). — Creatin and Creatinin. *J. Physiol.*, 1908, 36, 447.
- MUROAKA (S.). — Kreatinstoffwechsel bei Blockierung des Reticuloendothelialsystems. *Nagasaki Igakkai Zassi*, 1932, 10, 763 (d'après KAYSER).
- NITZESCUU (I.-I.) et GONTZEA (I.). — Le Foie et la Créatinurie. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 77.

- OKAMURA (S.). — Kreatininausscheidung bei experimentellem Stauungsikterus. *J. of. Biochem. Japan*, 1929, II, 285 (d'après KAYSER).
- SALARSKIN et ZALESKI. — *Z. Phys. Cheim.*, 1900, 545.

CHAPITRE IV

Corps créatiniques urinaires, chez les musculaires.

- BEARD (H.) et TRIPOLI (C.). — The effect of feeding amino-acids in cases of muscular dystrophy. *J. Biol. Chem.*, 1933, 100, XIV.
- BODANSKY (M.) et SCHWAB (E.). — Creatine metabolism in case progressive myositis ossificans : a comparison with generalised myositis fibrosa. *J. Biol. Chem.*, 1930, 87, X.
- BODANSKY (M.) et SCHWAB (E.) et BRINDLEY (P.). — Creatine metabolism in a case of generalised myositis fibrosa. *J. Biol. Chem.*, 1929, 85, 307 et *Amer. J. Physiol.*, 1229, 90, 288.
- CACCURI (S.) et CHIARIELLO (A.). — Sur un nouveau procédé d'exploration fonctionnelle du foie; le pouvoir désaminant du foie après l'ingestion de glycocolle. *Arch. mal. app. dig. et mal. nutr.*, 1934, t. 34, N^o 8.
- CHANUTIN (A.), BUTT (H.) et ROYSTER (L.). — A study of progressive pseudo-hypertrophic muscular dystrophy in children after the administration of glycine and creatine. *J. Biol. Chem.*, 1933, 100, XXVI.
- CLAUDE (H.), COSTE (F.) et FAUVET (I.). — Etude d'un cas de dystrophie neuro-endocrinienne (myotonie-atrophique). *Bull. Soc. Neur.*, 1936, 66, 22.
- DEGAN (M.). — Action du glycocolle sur la production de cratine chez le sujet normal. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1937, 686.
- FAURE-BEAULIEU et WAHL (R.). — A propos du traitement des myopathies par le glycocolle. *Paris Médical* 1933, 2 déc., p. 448.

- GOETTSCH (M.) et BROWN (E.). — Muscle creatine in nutritional muscular dystrophy of the rabbit. *J. viol. Chem.* 1932, 97 à 549.
- KOHN (R.) et STEIN (L.). — *Klin. Woch.*, 1935, 14, 233.
- KOSTAKOW (S.). — Progressive Muskeldystrophie, Vererbung und Glykokollbehandlung. *Klin. Woch.*, 1934, 13, 219.
- KOSTAKOW (S.) et SLAUCK (A.). — Die Glykokollbehandlung der progressiven Muskeldystrophie zugleich ein Beitrag zur Herkunft des Kreatins. *Dtsch. Arch. klin. med.*, 1933, 75, 25.
- LINNEWEH (W.) et (Fr.). — Zur Frage des Glykokollmangels u der Klykokolltherapie bei progressiver Muskeldystrophie. *Dtsch. Arch. Klin. Méd.*, 1934, 176, 526.
- MICHEL (R.). — L'injection intraveineuse de glycolle comme test hépatique. *Rev. Belge S. C. Méd.*, 1936, 8, 161.
- MILHORAT (A.). — Über die Behandlung der progressiven Muskeldystrophie und ähnlicher Muskelerkrankungen mit Glykokoll. *Dtsch. Arch. f. Klin. Méd.*, 1933, 174, 487.
- PALLADIN (A.) et EPELBAUM (S.). — Über den Kreatinphosphorsäuregehalt in den weissen und roten Muskeln bei experimentellem Skorbut und bei. Polyneuritis. *Bloch. Chem. Z.*, 1929, 204, 140.
- RAVINA (A.). — La thérapeutique moderne des myopathies. *Presse Méd.*, 1934, N° 24, 480.
- REESE (H.), BURNS (M.) et RICE (C.). — Treatment of the primary myopathie. *Arch. Neur. and Pschy.*, 1933, 33, 19.
- REINHOLD (J.), CLARK (J.), KINGSLEY (G.), CUSTER (R.) et Mc. CONNEL (J.). — The effects of the glycine in muscular dystrophy, with especial reference to changes in structure and composition of voluntary muscle. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1934, 102, 261.
- REMEN (L.). — Zur Pathogenese und Therapie der Myasthenia gravis pseudo-paralytica. *Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde*, 1932, 128, 66.
- Zur Behandlung der Myasthenia pseudoparalytica mit Glykokoll. *Deutsch. Med. Woch.*, 1932, 58, 889.
- SCAGLIONI (C.). — Métabolisme des corps créatiniques et du

glycocolle dans l'atrophie musculaire. *Minerva. Médica.* 1935, 26, 224.

SLAUCK (A.). — 45 Kongress der deutschen Gesell. f. Inn. Méd., 1933.

THOMAS (K.), MILHORAT (A.) et TECHNER (F.). — Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins. Ein Beitrag zur Behandlung progressiver Muskelatrophien mit Glykoll. *Z. Physiol. Chem.*, 1932, 205, 93.

CHAPITRE V

Corps créatiniques urinaires et insuline.

BISSINGER. — *Klin Woch.*, 1923, 2, 2233.

BRENTANO. — (loc. cit.).

CORBIA (A.). — L'influenza del Pancreas nel metabolismo dei corpi créatinici. *Clin. Padrati*, 1928, 10, 195.

DULIÈRE (W.). — Recherches sur le phosphagène. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 98, 1252.

FIESSINGER (N.), BÉNARD (H.), HERBAIN (M.), DERMER (K.) et BAREILLIER. — Influence de l'insuline sur la glycémie au cours de la perfusion du foie. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 124, 952.

FREY (K.). — Über den Einfluss des Insulins und Adrenalins auf den Kreatinin-Kreatin, und Phosphorsäuregehalt des Blutes. 3 Tagung der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft, 1933.

ISHIKAWA (K.). — Excretion of creatinine and creatine in the urine. *Med. News. Japan*, 1929, N° 1244, p. 137 (d'après KAYSER).

KOPLOWITZ (E.). — Wechselbeziehungen zwischen Kreatin und Kohlerhydratstoffwechsel. VI. Einfluss subcutaner, Insulin-injektionen auf den Kreatinin und Kreatinspiegel des Blutes. *Z. Klin. Méd.*, 1930, 113, 605.

Mc LEOD. — Carbohydrate metabolism and Insuline. Londres, 1926.

MOSCHINI (A.). — Insuline et Phosphagène. *Arch. Intern. Pharm. et Thérap.*, 1932, 42, 328.

RATHERY (F.) et KOURILSKY (R.). — Insuline et Glycogène. *Ann. de Physiol. et de Phys. et Chim. Biol.*, 1930, 6, 32.

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	13
---------------------------	----

I^e PARTIE :

CORPS CREATINIQUES

Historique	17
Propriétés physiques et chimiques	20
Techniques de dosage	25
Répartition dans l'organisme	34
Le sang	39
L'urine	43
Métabolisme	51

II^e PARTIE :

BIOCHIMIE DU MUSCLE ET METABOLISME CREATINIQUE

Composition chimique du muscle	61
Créatine musculaire et élimination urinaire	69
Biochimie du muscle	73
Travail musculaire et corps créatiniques	78
Métabolisme des Corps créatiniques et muscle	88

III^e PARTIE :

ETUDE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE
DE LA CREATINURIE.

Introduction	93
Corps créatiniques urinaires chez les :	
Cardiaques	95
Hépatiques	125
Musculaires	137
Action de l'insuline sur le métabolisme créati- nique	160
Conclusions	174
Bibliographie	177

